

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/072025 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D**
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/001342
(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Februar 2004 (13.02.2004)
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
103 06 250.5 14. Februar 2003 (14.02.2003) DE

(74) Anwalt: **ISENBRUCK, Günter**; Isenbruck Bösl
Hörschler Wichmann Huhn, Theodor-Heuss-Anlage 12,
68165 Mannheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH** [DE/DE]; 65926 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder: **SCHWINK, Lothar**; Am Hintertor 2, 35260
stadthallendorf (DE). **STENGELIN, Siegfried**; Sach-
senring 27, 65817 Eppstein (DE). **GOSSEL, Matthias**;
Im Lorsbachtal 17a, 65719 Hofheim (DE). **BÖHME,**
Thomas; Höngenstr. 49, 65428 Rüsselsheim (DE).
HESSLER, Gerhard; Im Langgewann 53, 65719
Hofheim (DE). **STAHL, Petra**; Pestalozzistr. 16, 60385
Frankfurt (DE). **GRETZKE, Dirk**; Kaulbachstr. 57,
60596 Frankfurt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

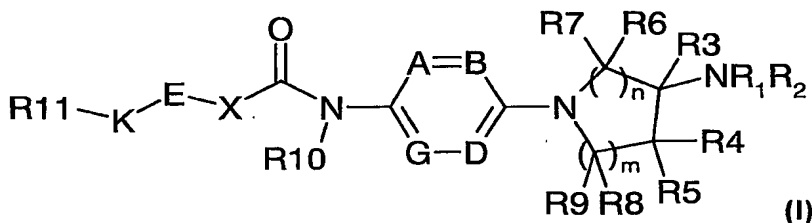
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED N-ARYLHETEROCYCLES, METHOD FOR PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICA-
MENTS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE N-ARYLHETEROZYKLEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE
VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to N-arylheterocycles and the physiologically-acceptable salts and physiologically-functional derivatives thereof. Compounds of formula (I), where the groups have the given meanings, the N-oxides and the physiologically-acceptable salts and methods for production thereof are disclosed. The compounds are suitable as anorectics for example.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Anorektika.

WO 2004/072025 A2



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

APD62429PC

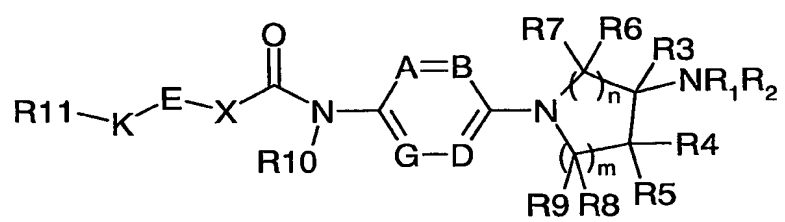
**Substituierte N-Arylheterozyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel**

Die Erfindung betrifft substituierte N-Arylheterozyklen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits den hier beschriebenen N-Arylheterozyklen in ihrer Gesamtstruktur ähnliche Verbindungen mit pharmakologischer Wirkung im Stand der Technik beschrieben. So beschreibt z. B. WO 00/35454 Ureido substituierte Phenylpiperidine und -pyrrolidine als Mittel zur Behandlung von Entzündungs- und Autoimmunkrankheiten. Acylamido substituierte Phenylpyrrolidine werden in WO 02/042271 zur Behandlung von Diabetes, Obesitas und Lipidstoffwechselkrankheiten vorgeschlagen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine Gewichtsreduktion bei Säugetieren bewirken und die zur Prävention und Behandlung von Obesitas und Diabetes geeignet sind.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl,

APD62429PC

CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R₁₂, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₁₉)(R₂₀))_rCON(R₂₁)(R₂₂), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R₁ und R₂ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R₂₆), CON(R₂₇)(R₂₈), Hydroxy, COO(R₂₉), N(R₃₀)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₃₁)(R₃₂) oder SO₂CH₃;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;

R₁₃, R₁₄ unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₁₈ H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R₃₃);
oder

APD62429PC

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_t(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u(R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

APD62429PC

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl;

R80, R81,

R93 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R82, R83 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R82 und

R83

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1

APD62429PC

weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl,

oder

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder die Gruppen D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest, so dass sich insgesamt ein bicyclisches System ergibt;

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51), - (CR84R85)_x-O(R86);

APD62429PC

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;R84, R85 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;R86 H, (C₁-C₆)-Alkyl, Aryl;

x 1, 2, 3, 4, 5, 6;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkynyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, eine Gruppe der Formel -(CR87R88)_Y-, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR87R88)- durch Y ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

Y O, S, N(R89);

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

APD62429PC

- R87, R88 unabhängig voneinander H, (C₁-C₄)-Alkyl, wobei R87 und R88 in den y Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;
- y 2, 3, 4, 5, 6;
- R89 H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- E 3-14 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
- R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- oder
R57 und R58, R59 und R60
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

APD62429PC

- K** eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C, C=C, eine Gruppe der Formel - (CR90R91)_z-, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR90R91)- durch Z ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;
- v** 1, 2, 3, 4;
- R66, R67, R68, R69, R70**
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- Z** O, S, N(R92), CO, SO, SO₂;
- R90, R91** unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei R90 und R91 in den z Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;
- z** 2, 3, 4, 5, 6;
- R92** H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- R11** H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃, SCF₃;
- R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77**
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

oder

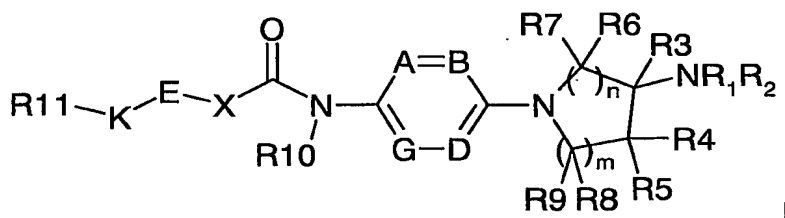
R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung daher Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20)), CON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden

APD62429PC

sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

APD62429PC

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39), CO(C(R37)(R38))_t (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u (R41) und COOH enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff,

APD62429PC

Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkinyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

APD62429PC

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkynyl;

X

N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E

3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

R57, R58, R59, R60, R61, R63

APD62429PC

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, enantiomerenangereicherten Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33, R34, R35, R36, R37, R38, R39, R40, R41, R42, R43, R44, R45, R46, R46, R47, R48, R49, R50, R51, R52, R53, R54, R55, R56, R57, R58, R59, R60, R61, R62, R63, R64, R65, R66, R67, R68, R69, R70, R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77, R78, R79, R80, R81, R82, R83, R84, R85, R86, R87, R88, R89, R90, R91, R92 und R93 können sowohl geradkettig, verzweigt oder optional halogeniert sein.

Unter dem Begriff "Aryl" wird insbesondere eine Phenyl oder Naphthylgruppe verstanden.

Unter einem „Tricyclus“ werden Strukturen mit 3 Ringen verstanden, die durch mehr als eine Bindung miteinander verbunden sind. Beispiele solcher Systeme sind kondensierte Systeme mit 3 Ringen und Spirocyclen mit ankondensiertem Ringsystem.

APD62429PC

In dem Fall, dass R1 und R2 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, einen Ring bilden, kann dieser Ring mit einem oder mehreren der genannten Substituenten substituiert sein.

Unter die bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur E fallen auch Strukturen, die über ein und dasselbe Atom mit den beiden benachbarten Gruppen K und X verknüpft sind.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Tri-fluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der

APD62429PC

Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z. B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)₀-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)₀-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem

APD62429PC

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃, wobei bevorzugt R1 und R2 nicht gleichzeitig H bedeuten und R1 und R2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom bevorzugt keinen Morpholino-Rest darstellen;

o 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, bevorzugt sind q, s unabhängig voneinander 1, 2, 3 und r 0, 1, 2, 3;

R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem

APD62429PC

Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkyl-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39), CO(C(R37)(R38))_t (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_u (R41) enthalten kann, wobei in einer bevorzugten Ausführungsform der Substituent O-(C₁-C₆)-Alkyl ausgenommen ist, wenn der 3-12 gliedrige Ring Phenyl bedeutet;

t 0, 1, 2, 3, 4;

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff,

APD62429PC

Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2, bevorzugt ist m 0, 1, 2 und n 1;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF₃, NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann, bevorzugt weist die Gruppe E in ortho-Position zum Anknüpfungspunkt von X keinen Substituenten aus der Gruppe (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl und N(R57)(R58), worin R57 und R58 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5 - 6 gliedrigen Ring bilden, auf; besonders bevorzugt ist E monocyclisch;

R57, R58, R59, R60, R61, R63

APD62429PC

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann, wobei R59 und R60 bevorzugt nicht gleichzeitig H sind;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), (C(R69)(R70))_v, C≡C, OCH₂, CON(R68), bevorzugt eine Bindung, O, CH₂O, ((CR69)(R70))_v, C≡C, N(R66);

v 1, 2;

R66, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃, bevorzugt ist R11 nicht COO(R74);

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R₄₂) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2, bevorzugt 0 oder 1 beträgt.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R₄₂) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2, bevorzugt 0 oder 1 beträgt;

n 1 und

m 1 oder 2 bedeuten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten:

APD62429PC

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R₁₂, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₁₉)(R₂₀))_rCON(R₂₁)(R₂₂), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R₂₆), CON(R₂₇)(R₂₈), Hydroxy, COO(R₂₉), N(R₃₀)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₃₁)(R₃₂) oder SO₂CH₃;
 bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R₁₂, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R₂₆), Hydroxy, N(R₃₁)(R₃₂) oder SO₂CH₃;
 besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R₁₂, CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann,

APD62429PC

ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; bevorzugt 0, 1, 2, 3, 4; besonders bevorzugt 0, 1, 2, 3;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3; bevorzugt ist q 1 oder 2;

s 0, 1, 2, 3, 4; bevorzugt 0, 1, 2, 3; besonders bevorzugt 0, 1, 2;

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome enthalten kann;

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33); bevorzugt H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl; besonders bevorzugt H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; bevorzugt ist der Ring Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Morpholin;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

APD62429PC

R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_t(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u(R41) enthalten kann;
 bevorzugt OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;
 besonders bevorzugt OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

u 0, 1, 2; bevorzugt 0 oder 2; besonders bevorzugt 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1

APD62429PC

weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;

R80, R81 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl; bevorzugt H;

R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl; besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9

H;

oder

R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

APD62429PC

bevorzugt sind R6, R7, R8, R9 H;

n 1

m 1 oder 2; bevorzugt 1;

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

oder

die Gruppen A und B oder D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam eine ortho-Phenyleneinheit, so dass sich insgesamt ein 1,4-bisubstituiertes Naphthalinsystem ergibt;

bevorzugt sind

B N, C(R42); und A, D, G C(R42);

besonders bevorzugt sind

A, B, D, G C(R42);

R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)_x-O(R86);
bevorzugt H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-CH₃, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR84R85)_x-O(R86);
besonders bevorzugt H, F, Cl, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, -(CR84R85)_x-O(R86);

R43, R44, R45, R46, R47

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

APD62429PC

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R84, R85 H;

R86 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

x 0, 1, 2; bevorzugt 0, 1; besonders bevorzugt 1;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, C=C, CH₂-CH₂, YCH₂; bevorzugt N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH₂-CH₂; besonders bevorzugt eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH₂-CH₂;

Y O, S, N(R89);

R89 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

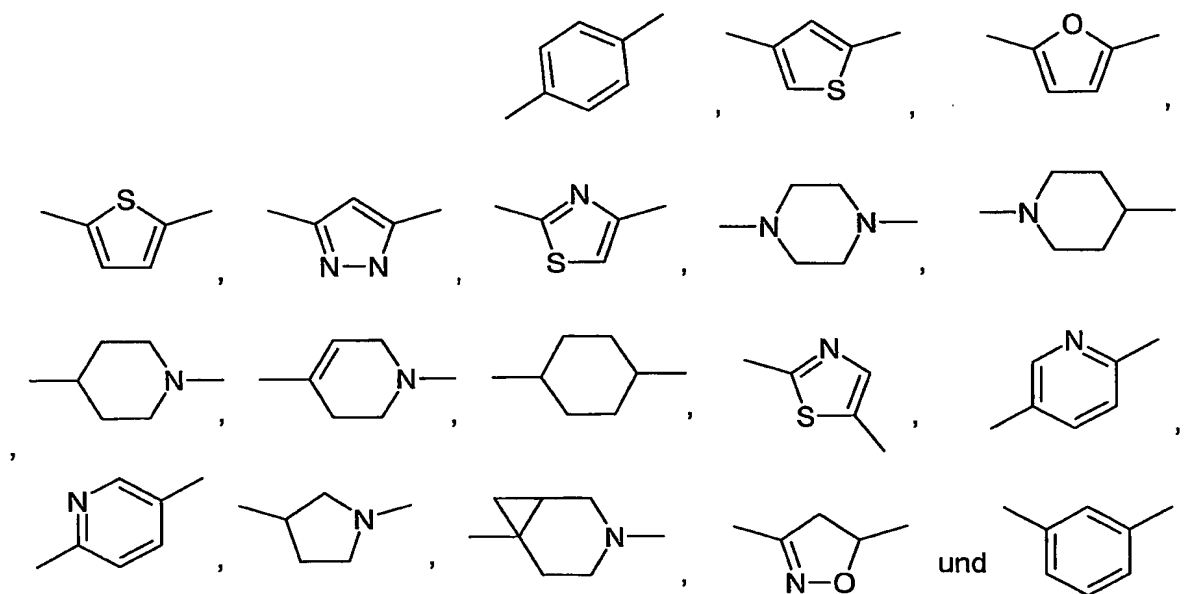
E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional

APD62429PC

Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

besonders bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen kann

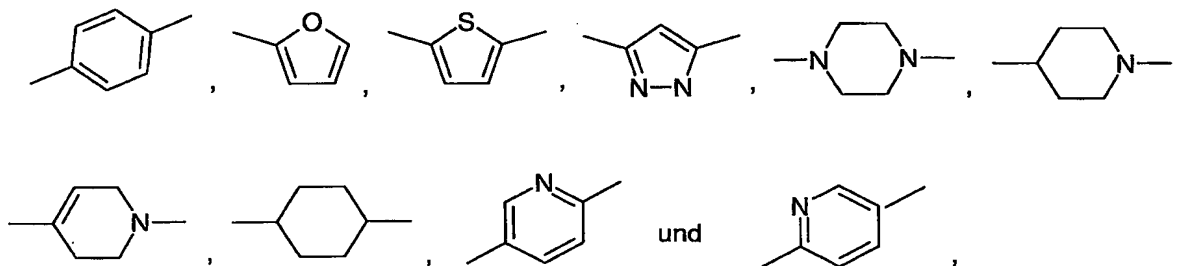
z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen können;

bevorzugt

APD62429PC



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

R57, R58, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C, C≡C, SCH₂, SO₂CH₂; bevorzugt eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, N(R66), CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C, SCH₂; besonders bevorzugt eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, 4; bevorzugt 1, 2, 3; besonders bevorzugt 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich

APD62429PC

substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

bevorzugt (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 3 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

besonders bevorzugt (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeuten A, B, G und D in Formel I CH oder:

APD62429PC

Wenn E 1,4-Phenylen bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle I aufgeführten Bedeutungen:

Tabelle I:

| A | B | G | D |
|------|------|------|----|
| N | CH | CH | CH |
| CH | N | CH | CH |
| C-Cl | N | CH | CH |
| C-F | CH | C-F | CH |
| CH | CH | C-F | CH |
| CH | C-F | CH | CH |
| CH | CH | CH | CF |
| CH | C-Br | CH | CH |
| CH | CH | C-Br | CH |
| CH | C-Cl | CH | CH |
| CH | CH | C-Cl | CH |
| CH | CH | C-CN | CH |

APD62429PC

| | | | |
|----|-------------------|-------------------|--------------------|
| CH | CH | CH | C-CN |
| CH | CH | C-CH ₃ | CH |
| CH | CH | CH | C-CH ₃ |
| CH | CH | C-CF ₃ | CH |
| CH | CH | CH | C-CF ₃ |
| CH | CH | CH | CH ₂ OH |
| CH | C-F | CH | C-F |
| CH | C-F | C-F | CH |
| CH | CH | C-F | C-F |
| CH | CH | C-F | C-Cl |
| CH | CH | C-Cl | C-CN |
| CH | C-CH ₃ | C-Cl | CH |
| CH | N | CH | C-CH ₃ |
| CH | C-CH ₃ | CH | N |
| CH | N | C-CH ₃ | CH |

APD62429PC

CH

CH



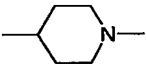
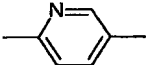
Wenn E  bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle II aufgeführten Bedeutungen:

Tabelle II:

| A | B | G | D |
|-----|-------------------|-------------------|----|
| CH | C-CH ₃ | CH | CH |
| CH | C-F | CH | CH |
| CH | CH | C-CH ₃ | CH |
| CH | CH | C-F | CH |
| CH | N | CH | CH |
| CH | CH | CH | N |
| C-F | CH | C-F | CH |

Wenn E  bedeutet, haben A, B, G und D des Weiteren bevorzugt die in der nachfolgenden Tabelle III aufgeführten Bedeutungen:

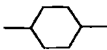



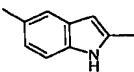
APD62429PC

Tabelle III:

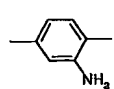
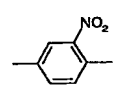
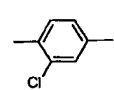
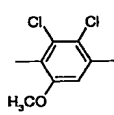
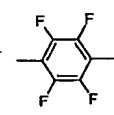
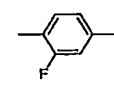
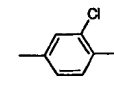
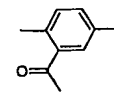
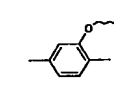
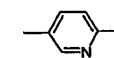
| A | B | G | D |
|----|----|-----|----|
| CH | CH | C-F | CH |
| CH | N | CH | CH |
| CH | CH | CH | N |

In Tabelle IV sind weitere bevorzugte Kombinationen für E und A, B, G und D aufgeführt.

Tabelle IV:

| E | A | B | G | D |
|---|----|-----|-----|----|
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | CH | C-F | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | CF | CH | CH |

APD62429PC

| | | | | |
|---|----|-----|----|----|
|  | CH | CF | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |
|  | CH | C-F | CH | CH |

APD62429PC



CH

C-F

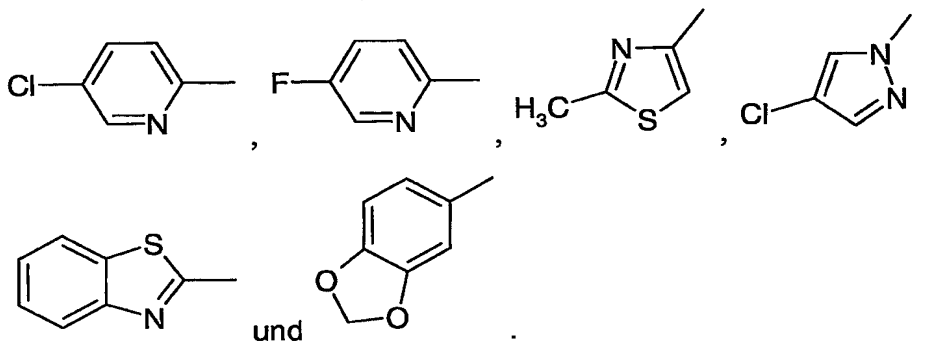
CH

CH

Die Reste R11, K, X und E in Formel I haben in einer besonders bevorzugten Ausführungsform eine der folgenden Bedeutungen:

R11 ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

n-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, iso-Pentyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclohex-(1)-enyl, Phenyl, p-Fluorophenyl, p-Chlorophenyl, p-Bromophenyl, p-Tolyl, p-Methoxyphenyl, p-Trifluoromethylphenyl, p-Methylthiophenyl, o-Fluorophenyl, o-Chlorophenyl, o-Cyanophenyl, m-Fluorophenyl, 2,4-Difluorophenyl, 3-Fluoro-4-methylphenyl, 2-Nitro-4-methylphenyl, 2-Amino-4-methylphenyl,



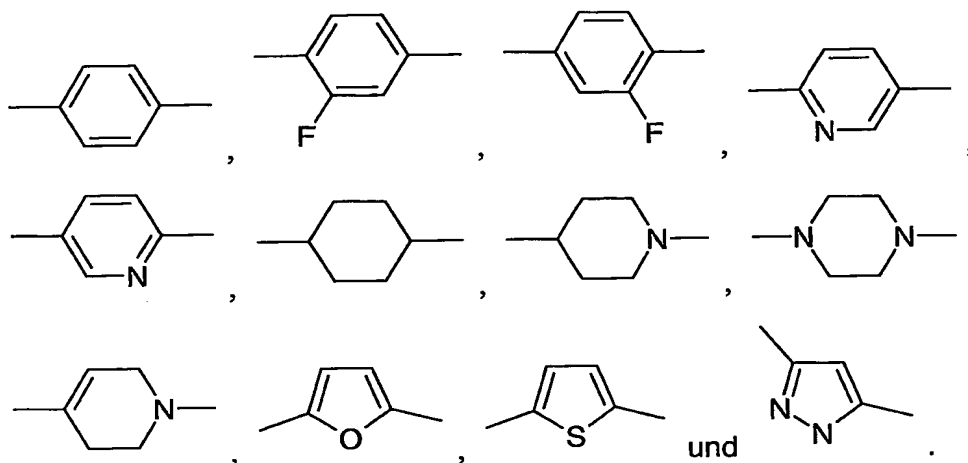
K ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

-O-, Bindung, $C\equiv C$, CH_2 , CH_2O , $CONH$, OCH_2 , CO , SCH_2 und $(CH_2)_2O$.

X ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Bindung, NH und CH_2 .

E ist bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

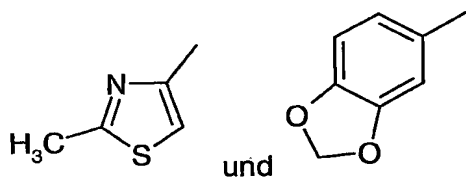
APD62429PC

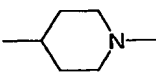


Bevorzugte Kombinationen von R11, K, X und E sind im Folgenden aufgeführt:

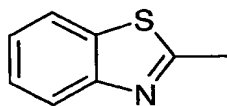
Wenn K und X jeweils eine Bindung bedeuten, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E 1,4-Phenylen ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Cyclohexyl, p-Tolyl, p-Fluorophenyl, o-Fluorophenyl, p-Methoxyphenyl, p-Chlorophenyl, o-Chlorophenyl, 2,4-Difluorophenyl, 3-Fluoro-4-methylphenyl, o-Cyanophenyl,



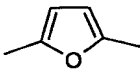
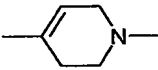

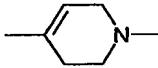
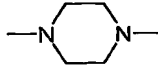
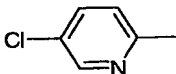
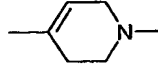
- Wenn E  ist, R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: p-Chlorophenyl, p-Tolyl, p-Fluorophenyl, p-Methoxyphenyl, p-Trifluoromethylphenyl, o-Fluorophenyl, Phenyl und

APD62429PC



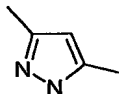
In Tabelle V sind weitere Kombinationen von E und R11 aufgeführt, für den Fall, dass K und X jeweils eine Bindung bedeuten:

Tabelle V:

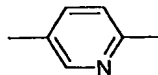
| R11 | E |
|---|--|
| p-Chlorophenyl | 1,4-Cyclohexylen |
| 2-Nitro-4-methylphenyl |  |
| p-Chlorophenyl |  |
| p-Bromophenyl |  |
| p-Fluorophenyl |  |
| p-Chlorophenyl |  |
|  |  |

APD62429PC

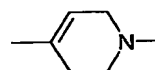
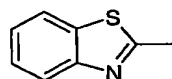
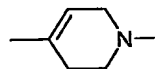
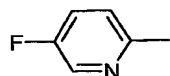
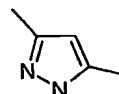
p-Tolyl



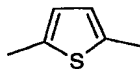
n-Butyl



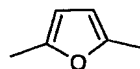
p-Chlorophenyl



p-Methylthiophenyl



2-Amino-4-methylphenyl



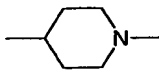
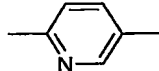
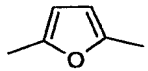
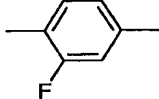
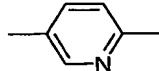
Wenn K –O– ist und X eine Bindung, NH oder CH₂ bedeutet, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E 1,4-Phenyl ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, Cyclopentyl, n-Butyl, iso-Butyl, iso-Pentyl, 2,4-Difluorophenyl und p-Fluorophenyl.

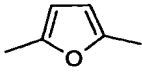
APD62429PC

In Tabelle VI sind weitere Kombinationen von E und R11 aufgeführt, für den Fall, dass K –O– ist und X eine Bindung, NH oder CH₂ bedeutet:

Tabelle VI:

| R11 | E |
|-------------|--|
| Phenyl |  |
| Cyclopentyl |  |
| Phenyl |  |
| n-Butyl |  |
| n-Butyl |  |

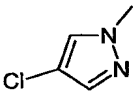
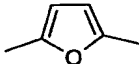
Wenn K C≡C ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E  ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, p-Fluorophenyl und p-Chlorophenyl.

APD62429PC

Wenn K CH₂ ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle VII angegebenen Bedeutungen:

Tabelle VII:

| R11 | E |
|---|--|
| Phenyl | 1,4-Phenylen |
|  | 1,4-Phenylen |
| p-Chlorophenyl |  |

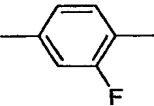
Wenn K CH₂O ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden Bedeutungen:

- Wenn E 1,4-Phenylen ist, ist R11 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Phenyl, Cyclopropyl und Cyclohexyl.

Wenn K CONH ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle VIII angegebenen Bedeutungen:

Tabelle VIII:

APD62429PC

| R11 | E |
|-------------------|--|
| Cyclopentyl | 1,4-Phenylen |
| Cyclohex-(1)-enyl | 1,4-Phenylen |
| Cyclopentyl |  |

Wenn K OCH₂ ist und X eine Bindung ist, haben E und R11 besonders bevorzugt die folgenden in Tabelle IX angegebenen Bedeutungen:

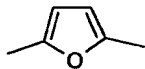
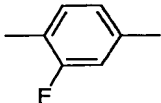
Tabelle IX:

| R11 | E |
|----------------|--|
| o-Chlorophenyl |  |
| p-Tolyl | 1,4-Phenylen |
| n-Propyl | 1,4-Phenylen |
| Cyclobutyl | 1,4-Phenylen |

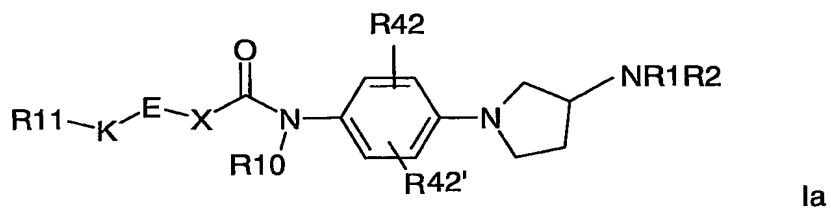
APD62429PC

Des Weiteren sind zusätzlich zu den vorstehend genannten Kombinationen die folgenden in Tabelle X aufgeführten Kombinationen von R11, K und E besonders bevorzugt, wobei X ganz besonders bevorzugt eine Bindung ist:

Tabelle X:

| R11 | K | E |
|----------------|-----------------------------------|--|
| o-Fluorophenyl | CO |  |
| Phenyl | SCH ₂ | 1,4-Phenylene |
| Cyclopropyl | (CH ₂) ₂ O |  |

Die Verbindungen der Formel I sind in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform Verbindungen der Formel Ia



worin die Reste R1, R2, R10, R11, R42, und Gruppen X, E, K die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen und R42' wie R42 definiert ist, wobei R42 und R42' in den Verbindungen der Formel Ia gleich oder verschieden sein können, oder deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

APD62429PC

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weisen die Reste R1, R2, R10, R11, R42, R42' und Gruppen X, E, K die folgenden Bedeutungen auf:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃; wobei R¹ und R² nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind,

bevorzugt H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Oxo, CO(R26), Hydroxy, N(R31)(R32);

o 0, 1, 2, 3, 4, bevorzugt
0, 1, 2, 3;

q 1, 2, 3, bevorzugt
1 oder 2;

s 0, 1, 2;

APD62429PC

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann, bevorzugt ist der Ring ein Pyrrolidin-, Piperidin-, N-Methylpiperazin-, Morpholinring;

R12

OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₂)-Alkyl-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, CF₃, CN, Oxo, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkyl-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann, bevorzugt OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;

R34, R35

unabhängig voneinander H, (C₁-C₄)-Alkyl;

R40

H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkyl-aryl;

R78, R79

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;

R42, R42'

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl;

APD62429PC

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH₂CH₂;

R52, R53, R54

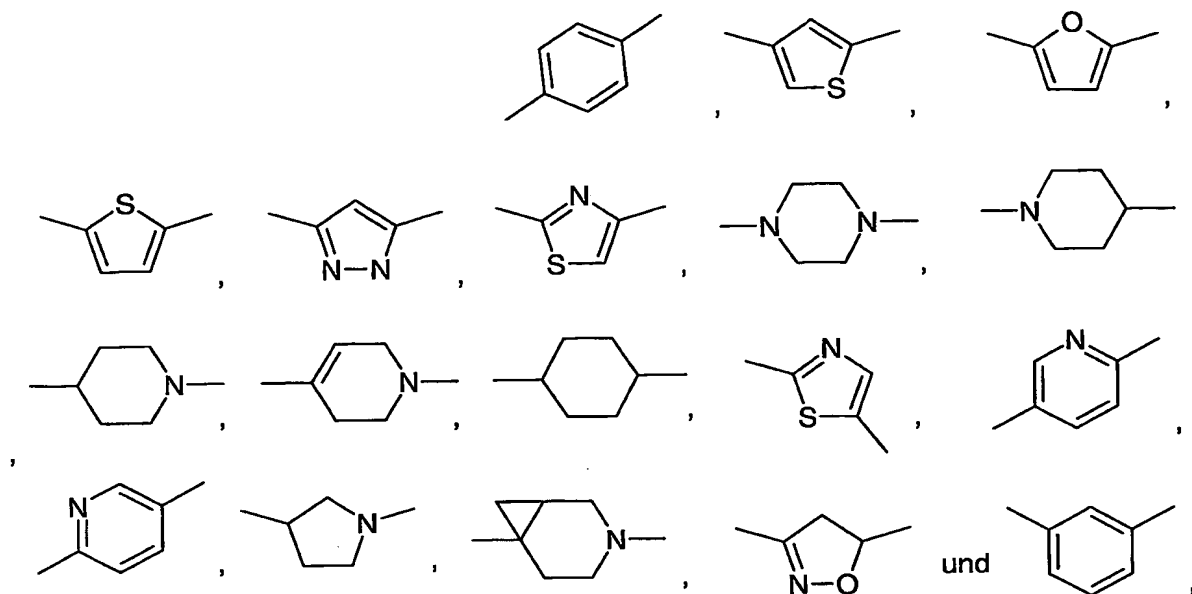
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, CF₃, OH, CN, OCF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-CH₃, CO(R65) tragen kann;

bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe, H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen kann

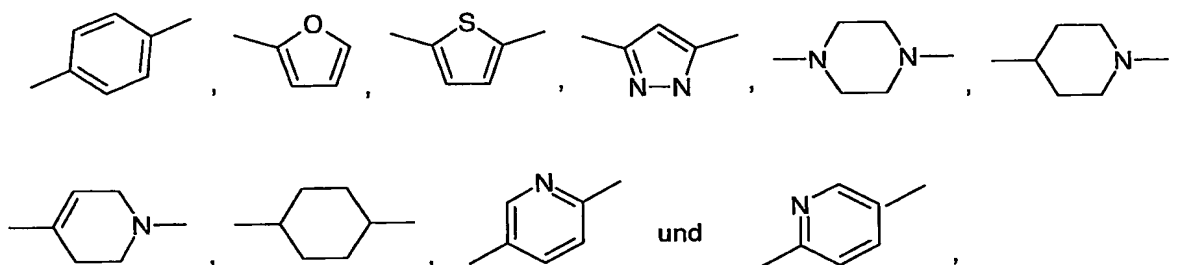
z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

APD62429PC



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen können;

bevorzugt



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

R65

H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C, SCH₂, SO₂CH₂; bevorzugt eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, besonders bevorzugt CH₂, CO, C≡C;

v 1, 2, 3, bevorzugt
1, 2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), Hydroxy, N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, oder SO₂CH₃;
bevorzugt (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono- oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem

APD62429PC

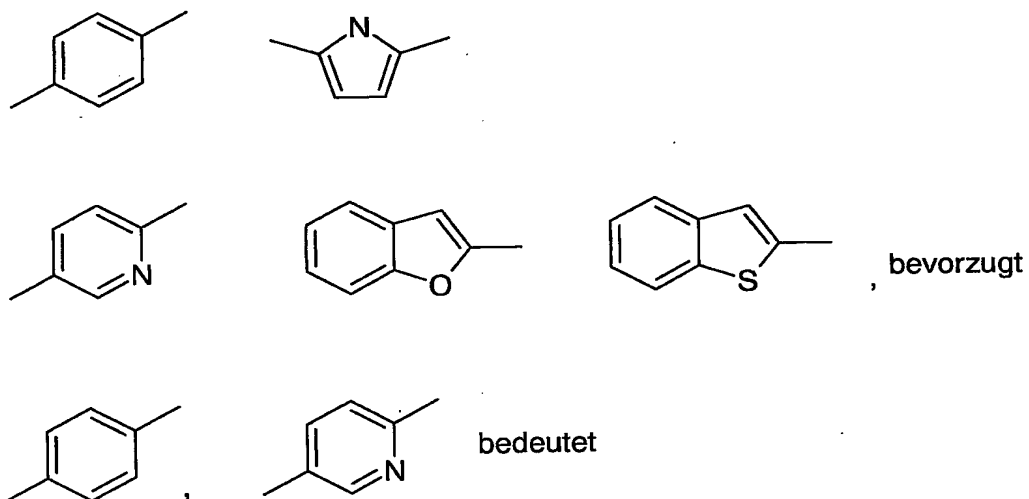
Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ia,

worin

X CH₂CH₂, N(R₅₂), CH₂, OCH₂, SCH₂, CH=CH, bevorzugt CH₂CH₂, CH=CH bedeutet;

E



K eine Bindung, O oder C(R₆₉)(R₇₀) bedeutet;

und die übrigen Symbole R₁, R₂, R₁₀, R₁₁, R₄₂, R_{42'}, R₅₂, R₆₉ und R₇₀ die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ia angegebenen Bedeutungen aufweisen.

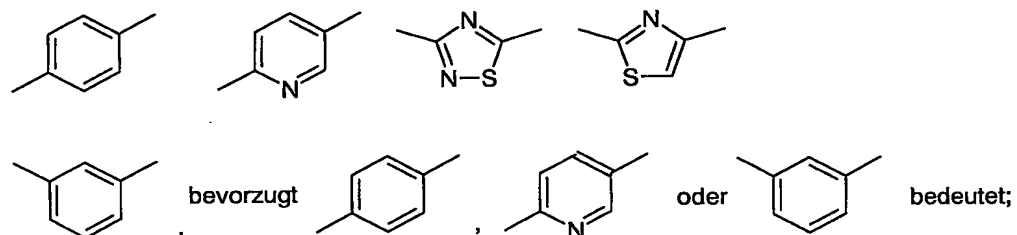
APD62429PC

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ia

worin

X N(R52), bevorzugt NH, oder C(R53)(R54) bedeutet;

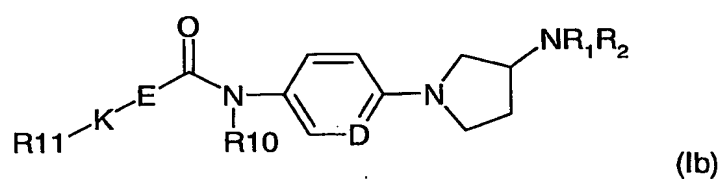
E



K eine Bindung, O oder C(R69)(R70), bevorzugt O bedeutet;
bevorzugt O

und die übrigen Symbole R1, R2, R10, R11, R42, R42', R52, R53, R54, R69 und R70 die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ia angegebenen Bedeutungen aufweisen.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I Verbindungen der Formel Ib



APD62429PC

worin die Reste R1, R2, R10 und R11 und die Gruppen E und D die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen oder deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In einer bevorzugten Ausführungsform weisen die Reste R1, R2, R10 und R11 die Gruppen E und D die folgenden Bedeutungen auf:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o -R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o -R₁₂, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₁₉)(R₂₀))_rCON(R₂₁)(R₂₂), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R₂₆), CON(R₂₇)(R₂₈), Hydroxy, COO(R₂₉), N(R₃₀)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R₃₁)(R₃₂) oder SO₂CH₃, wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(R₂₆) sind;
bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o -R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o -R₁₂, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-

APD62429PC

Alkylen-Aryl, Oxo, Hydroxy, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃, wobei R1 und R2 nicht gleichzeitig CO-(C₁-C₈)-Alkyl sind;
 besonders bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -
 (CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-
 (CH₂)_o-R₁₂, CO(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), oder R1 und R2 bilden
 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis
 10-gliedrigen mono- oder bicyclischen Ring welcher ausser dem
 Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann,
 ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff und Stickstoff, wobei das
 heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Oxo, CO(C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy,
 N(R₃₁)(R₃₂), wobei R1 und R2 nicht beide gleichzeitig CO(C₁-C₈)-Alkyl
 sind;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; bevorzugt 0, 1, 2, 3, 4; besonders bevorzugt 0, 1, 2, 3;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3; bevorzugt ist q 1 oder 2;

s 0, 1, 2, 3, 4; bevorzugt 0, 1, 2, 3; besonders bevorzugt 0, 1, 2;

R₁₃, R₁₄ unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1 Stickstoffatome
 enthalten kann;

R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁,
 R₃₂
 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R₁₈ H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R₃₃); bevorzugt H, (C₁-C₆)-Alkyl,
 CO(C₁-C₆)-Alkyl; besonders bevorzugt H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R₁₇ und R₁₈, R₂₁ und R₂₂, R₂₇ und R₂₈, R₃₁ und R₃₂

APD62429PC

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; bevorzugt ist der Ring Pyrrolidin, Piperidin, N-Methylpiperazin, Morpholin;

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t(R39), CO(C(R37)(R38))_t(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u(R41) enthalten kann;
bevorzugt OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;
besonders bevorzugt OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-10 gliedriger mono-, oder bicyclischer Ring, der 1-2 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-10 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, Oxo, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

APD62429PC

u 0, 1, 2; bevorzugt 0 oder 2; besonders bevorzugt 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkyl-aryl;

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;

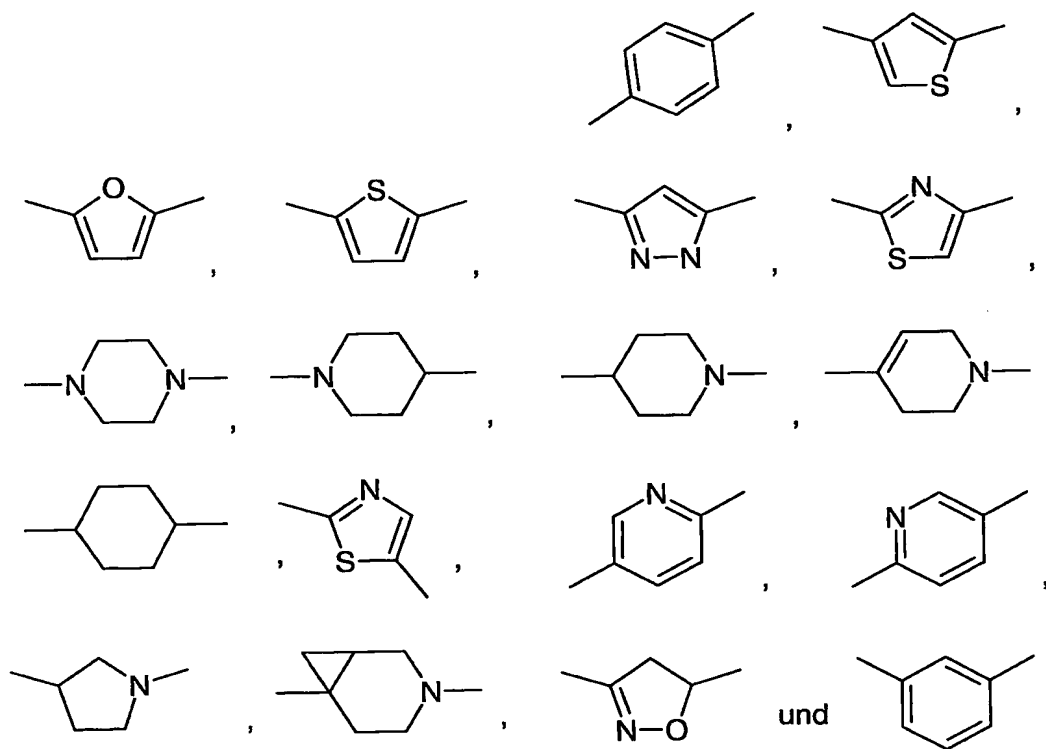
R80, R81 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

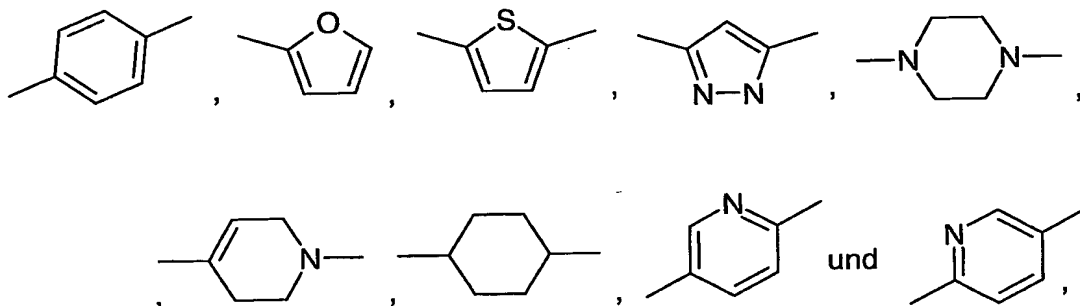
- E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;
besonders bevorzugt 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-2 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen kann
z.B. ist E ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

APD62429PC



die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, CO(R65) tragen können;

bevorzugt



die optional die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

APD62429PC

R57, R58, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl; bevorzugt unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

K

eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C, C≡C, SCH₂, SO₂CH₂;
 bevorzugt eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, N(R66), CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C, SCH₂; besonders bevorzugt eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C;

v

1, 2, 3, 4; bevorzugt 1, 2, 3; besonders bevorzugt 1,2;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃ SCF₃;
 bevorzugt (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 3 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und

APD62429PC

Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

besonders bevorzugt (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-oder bicyclischer Ring, welcher 0 bis 2 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

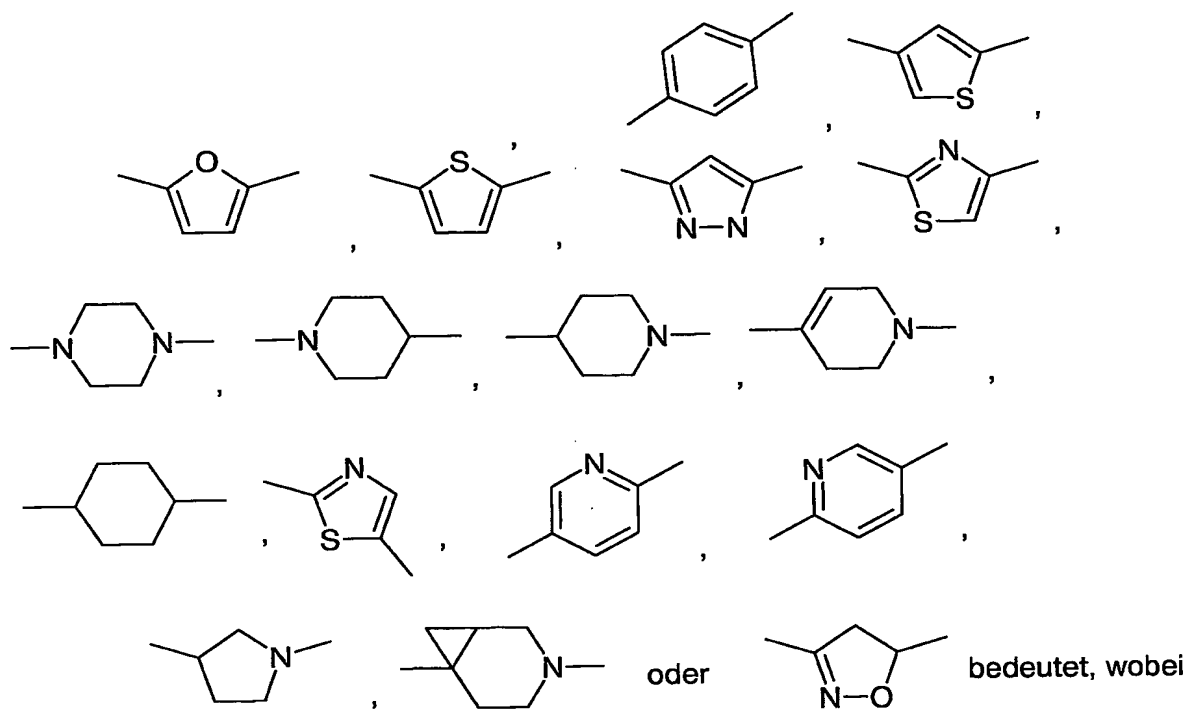
In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ib

worin

X eine Bindung bedeutet,

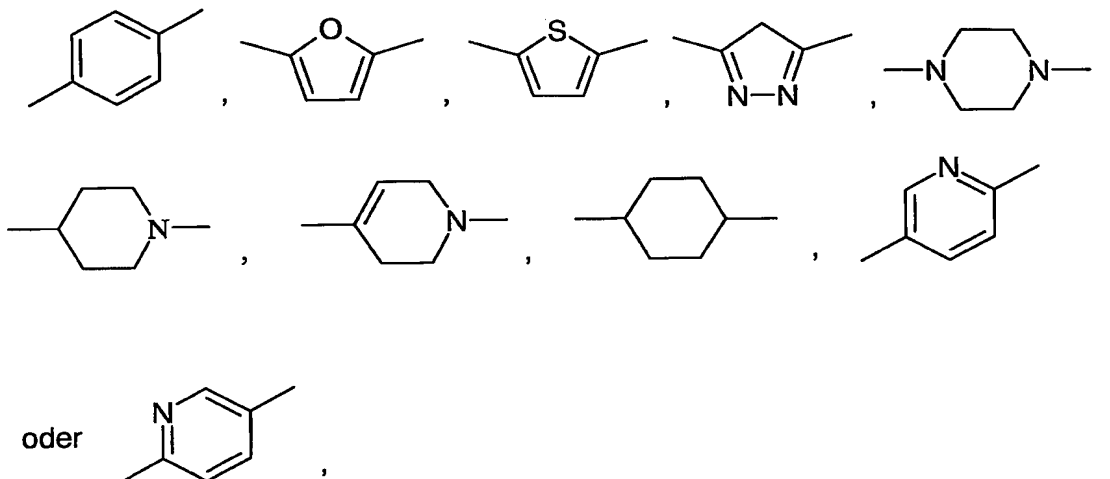
E

APD62429PC



die vorstehend genannten Gruppen optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R₅₇)(R₅₈), SO₂-CH₃, CO(R₆₅) tragen können;
bevorzugt bedeutet E

APD62429PC



worin die Gruppen die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

K eine Bindung bedeutet; und

die übrigen Reste R1, R2, R10 und R11 und die Gruppe D die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ib angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Besonders bevorzugt ist R11 in den vorstehend genannten Verbindungen der Formel Ib ein substituiertes mono- oder bicyclisches Ringsystem mit 5-10 Gliedern, das 0-3 Heteroatome, insbesondere N, O und/oder S, aufweisen kann, besonders bevorzugt Phenyl mit 0-1 N-Atom, Cyclohexyl oder ein bicyclisches System mit 8-10 Gliedern und 1-2 Heteroatomen, insbesondere N, O und/oder S.

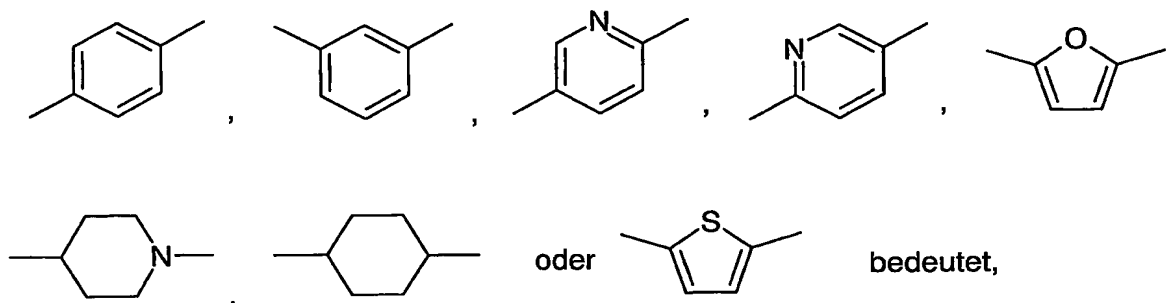
In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel Ib

worin

X eine Bindung bedeutet;

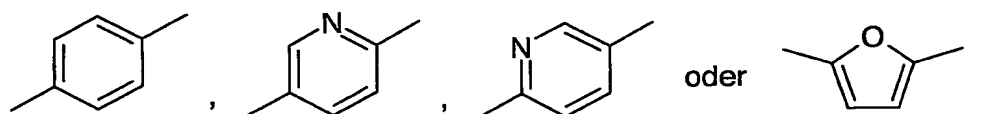
APD62429PC

E



wobei die vorstehend genannten Gruppen optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, N(R57)(R58), SO₂CH₃ und CO(R65) tragen können;

bevorzugt



worin die Gruppen die vorstehend genannten Substituenten tragen können;

K CH₂, CH₂CH₂, O, CH₂O, OCH₂, CON(R68), N(R67)CO, S, SO₂, SCH₂, SO₂, SO₂CH₂, CO oder eine Dreifachbindung;
bevorzugt CH₂, O, CH₂O, OCH₂, CON(R68), SCH₂, CO oder eine Dreifachbindung; und

die übrigen Reste R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₆₇ und R₆₈ und die Gruppe D die vorstehend bezüglich der Definition der Reste der Verbindung der Formel Ib angegebenen Bedeutungen aufweisen.

APD62429PC

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht der dem Salz zugrunde liegenden freien Verbindung. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

APD62429PC

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem

APD62429PC

inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

APD62429PC

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel aus, insbesondere sind sie zur Gewichtsreduktion und nach erfolgter Gewichtsreduktion zum Erhalt eines reduzierten Gewichtes bei Säugetieren und als Anorektika geeignet. Die Verbindungen zeichnen sich durch ihre geringe Toxizität und ihre geringen Nebenwirkungen aus.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit weiteren gewichtsreduzierenden oder anorektischen Wirkstoffen eingesetzt werden. Solche weiteren anorektischen Wirkstoffe werden z.B. in der Roten Liste, Kapitel 01 unter Abmagerungsmittel/Appetitzügler genannt und können auch solche Wirkstoffe beinhalten, die den Energieumsatz des Organismus erhöhen und damit zu einer Gewichtsreduktion führen oder auch solche, welche den allgemeinen Metabolismus des Organismus so beeinflussen, dass eine erhöhte Kalorienzufuhr nicht zu einer Vergrößerung der Fettdepots und eine normale Kalorienzufuhr zu einer Verringerung der Fettdepots des Organismus führt. Die Verbindungen eignen sich zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Übergewicht oder Obesitas. Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Prophylaxe sowie insbesondere zur Behandlung von Typ II Diabetes, der Arteriosklerose sowie zur Normalisierung des Lipidstoffwechsels und zur Behandlung des Bluthochdrucks. Die Verbindungen wirken als MCH Antagonisten und eignen sich auch zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer

APD62429PC

psychiatrischen Indikationen, wie zum Beispiel Depressionen, Angstzuständen, Angstneurosen, Schizophrenie sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.

Bei einem weiteren Aspekt der Erfindung können die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen, Lipidsenkern und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Geeignete Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), Amylin, GLP-1- und GLP-2-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Rezeptor-Antagonisten, GLP-1-Agonisten,

APD62429PC

Kaliumkanalöffner wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Aktivatoren der Insulin Rezeptor Kinase, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, z.B. Inhibitoren der Glycogenphosphorylase, Modulatoren der Glukoseaufnahme und Glukoseausscheidung, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, z.B. HMGCoA-Reduktase-Inhibitoren, Inhibitoren des Cholesteroltransports/der Cholesterolaufnahme, Inhibitoren der Gallensäurerückresorption oder Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transfer Proteins (MTP), Verbindungen, die die Nahrungsmiteinnahme verringern, PPAR- und RXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

APD62429PC

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

APD62429PC

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

APD62429PC

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren Antiadiposita oder appetitregulierenden Wirkstoffen verabreicht werden.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo- 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]- amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-

APD62429PC

1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin; siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

APD62429PC

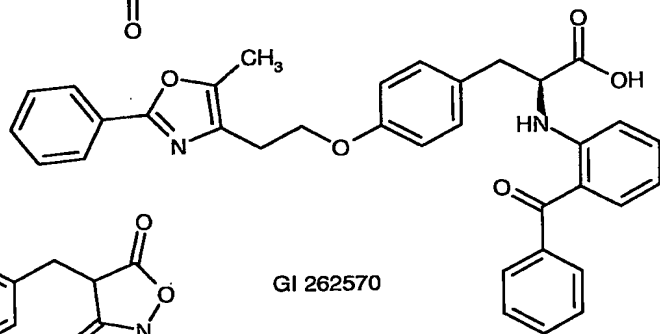
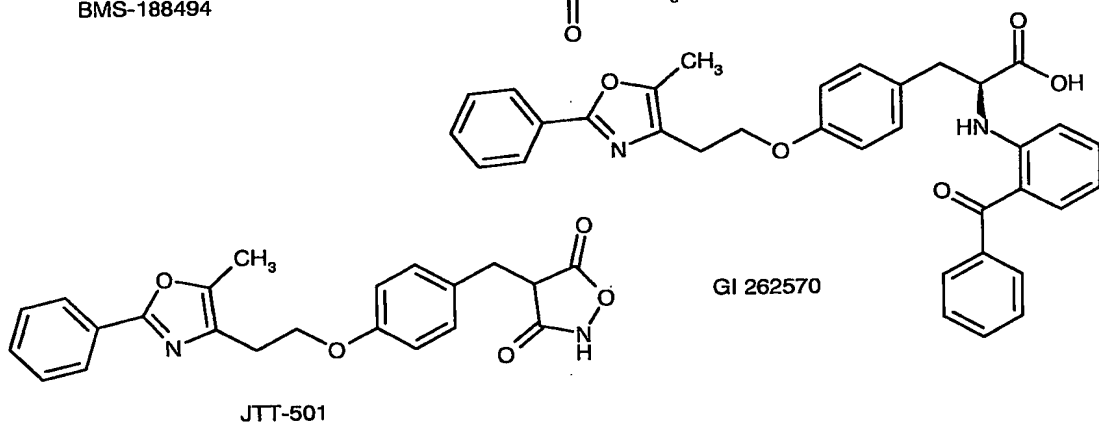
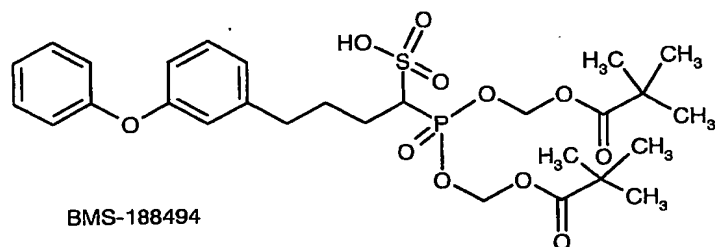
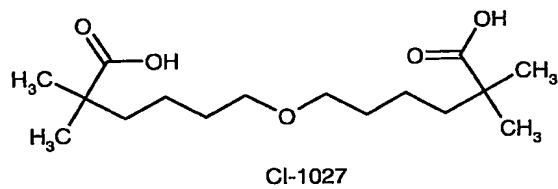
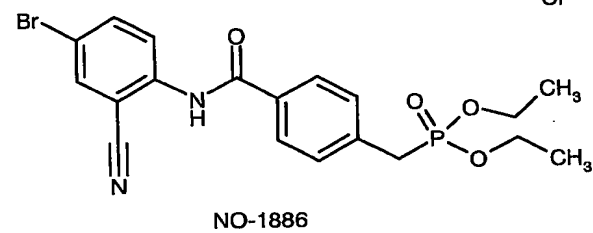
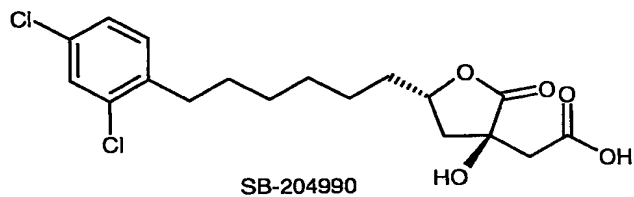
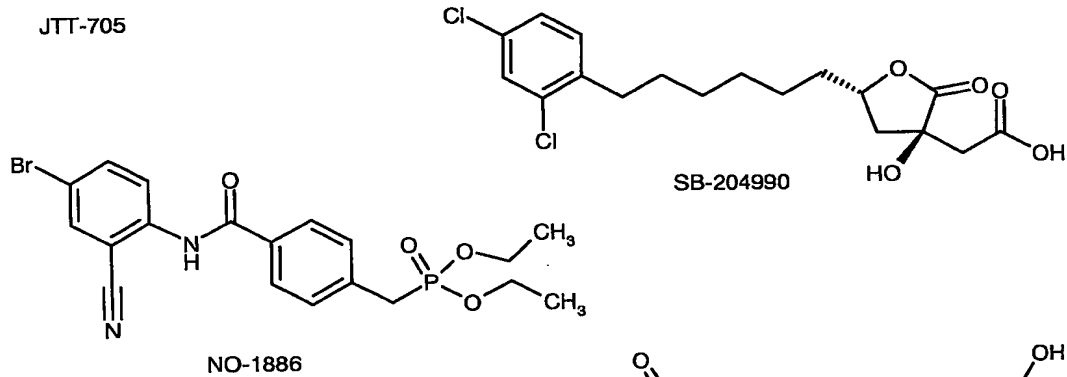
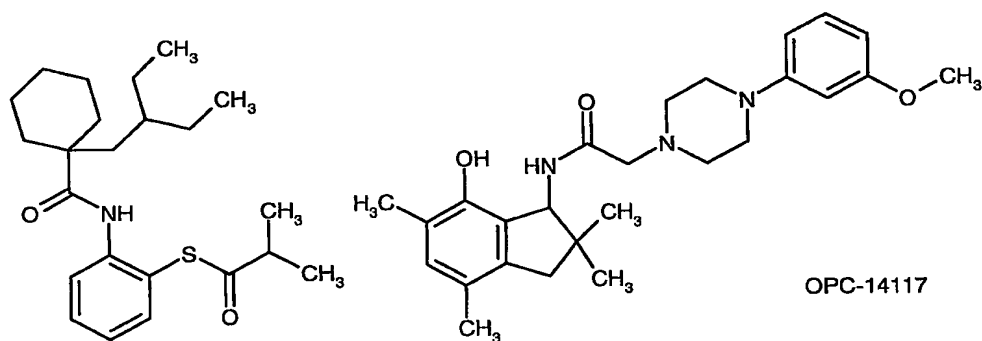
Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin oder die mono- und bisdemethylierten Wirkmetabolite von Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax[®] kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax[®]. Caromax[®] kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

APD62429PC



APD62429PC

Weiterhin können die vorliegenden Verbindungen in Kombination mit einem oder mehreren antihypertensiven Wirkstoffen verabreicht werden. Beispiele für antihypertensive Wirkstoffe sind Betablocker wie Alprenolol, Atenol, Timolol, Pindolol, Propanolol und Metoprolol, ACE (Angiotensin Converting Enzym)-Hemmer wie z.B. Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Quinapril und Rampril, Calciumkanal-Blocker wie Nifedipin, Felodipin, Nicardipin, Isradipin, Nimodipin, Diltiazem und Verapamil, sowie Alphablocker wie Doxazosin, Urapidil, Prazosin und Terazosin. Weiterhin kann verwiesen werden auf Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, Gennaro, Hrsg., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Beispiele

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Biologisches Prüfmodell:

Die Prüfung der anorektischen Wirkung erfolgte an weiblichen NMRI Mäusen. Nach 17stündigem Futterentzug wurde über eine Schlundsonde das Testpräparat verabreicht. In Einzelhaltung und bei freiem Zugang zu Trinkwasser wurde den Tieren 30 Minuten nach Präparatgabe Kondensmilch angeboten. Der Kondensmilchverbrauch wurde halbstündlich 7 Stunden lang bestimmt und das Allgemeinbefinden der Tiere beobachtet. Der gemessene Milchverbrauch wurde mit den Vehikel-behandelten Kontrolltieren verglichen.

APD62429PC

Tabelle 1: Anorektische Wirkung, gemessen als Reduktion des kumulierten Milchkonsums behandelter im Vergleich zu Kontrolltieren.

| Beispiel | Orale Dosis [mg/kg] | Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der behandelten Tiere N / [mL] | Anzahl der Tiere / Kumulierter Milchkonsum der Kontrolltiere N / [mL] | Reduktion des kumulierten Milchkonsums in % der Kontrolle |
|-------------|------------------------|--|--|---|
| | | | | |
| Beispiel 4 | 30 | 5 /3,55 | 5/1,76 | 50 |
| Beispiel 13 | 30 | 5/3,70 | 5/1,34 | 64 |

VERSUCHSBESCHREIBUNG

Funktionelle Messungen zur Ermittlung von IC50-Werten

Die Klonierung der cDNA für den humanen MCH-Rezeptor, Herstellung einer rekombinanten HEK293-Zelllinie, welche den humanen MCH-Rezeptor exprimiert, sowie funktionelle Messungen mit der rekombinanten Zelllinie erfolgten sinngemäß wie von Audinot et al. (J. Biol. Chem. 276, 13554-13562, 2001) beschrieben. Im Unterschied zur Literaturstelle wurde jedoch für die Konstruktion des Expressionsvektors das Plasmid pEAK8 der Fa. EDGE Biosystems (USA) verwendet. Als Wirt für die Transfektion diente

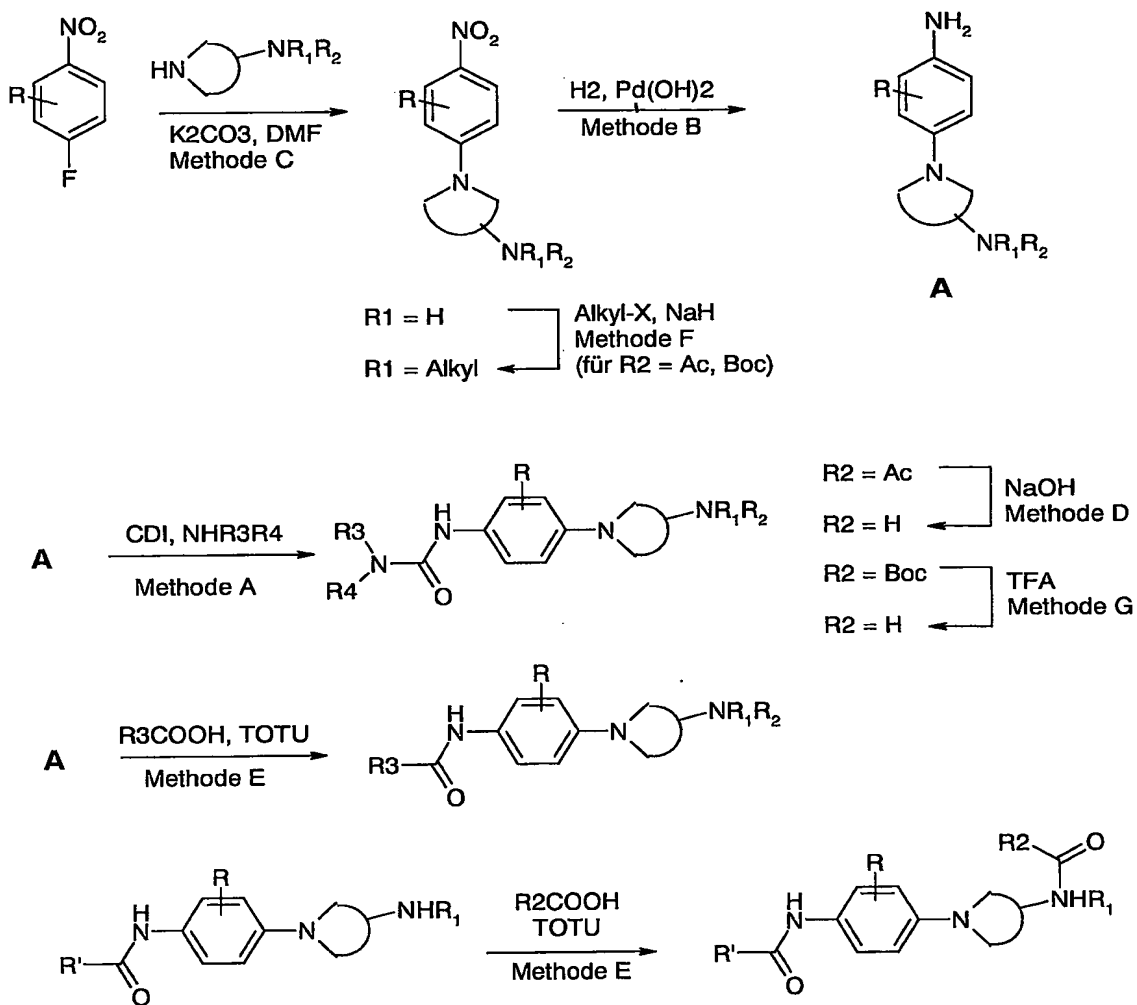
APD62429PC

eine transformierte HEK-Zelllinie namens „PEAK Stable Cells“ (ebenfalls von EDGE Biosystems). Die funktionellen Messungen des zellulären Calciumflusses nach Agonistenzugabe (MCH) in Gegenwart von erfindungsgemäßigem Ligand erfolgten mit Hilfe des FLIPR-Gerätes der Fa. Molecular Devices (USA), unter Verwendung von Vorschriften des Geräteherstellers.

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele und Herstellungsmethoden dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

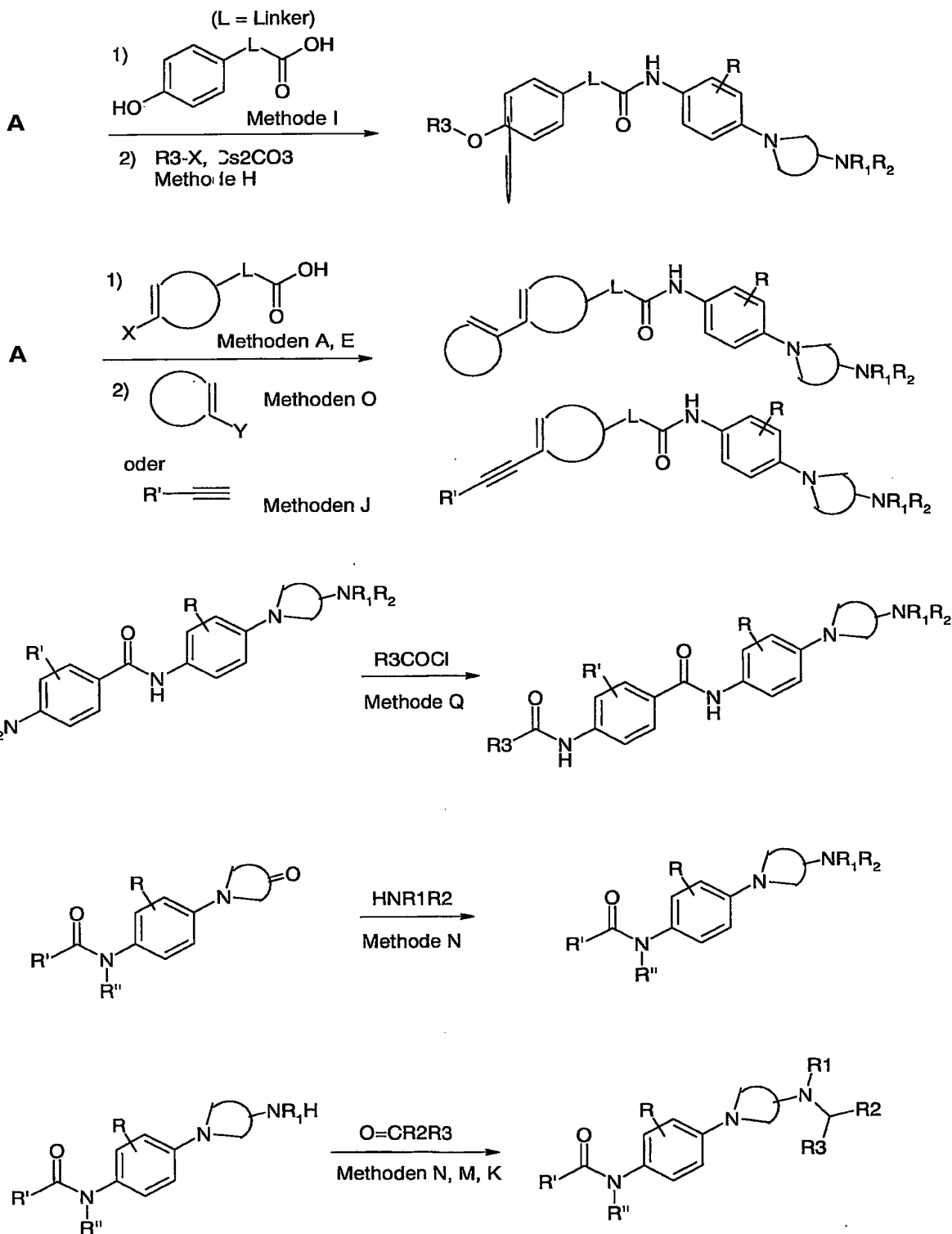
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können mit Hilfe von im Prinzip bekannten Reaktionen hergestellt werden. Beispielsweise wurden die Verbindungen nach folgenden allgemeinen Reaktionsschemata erhalten.

APD62429PC



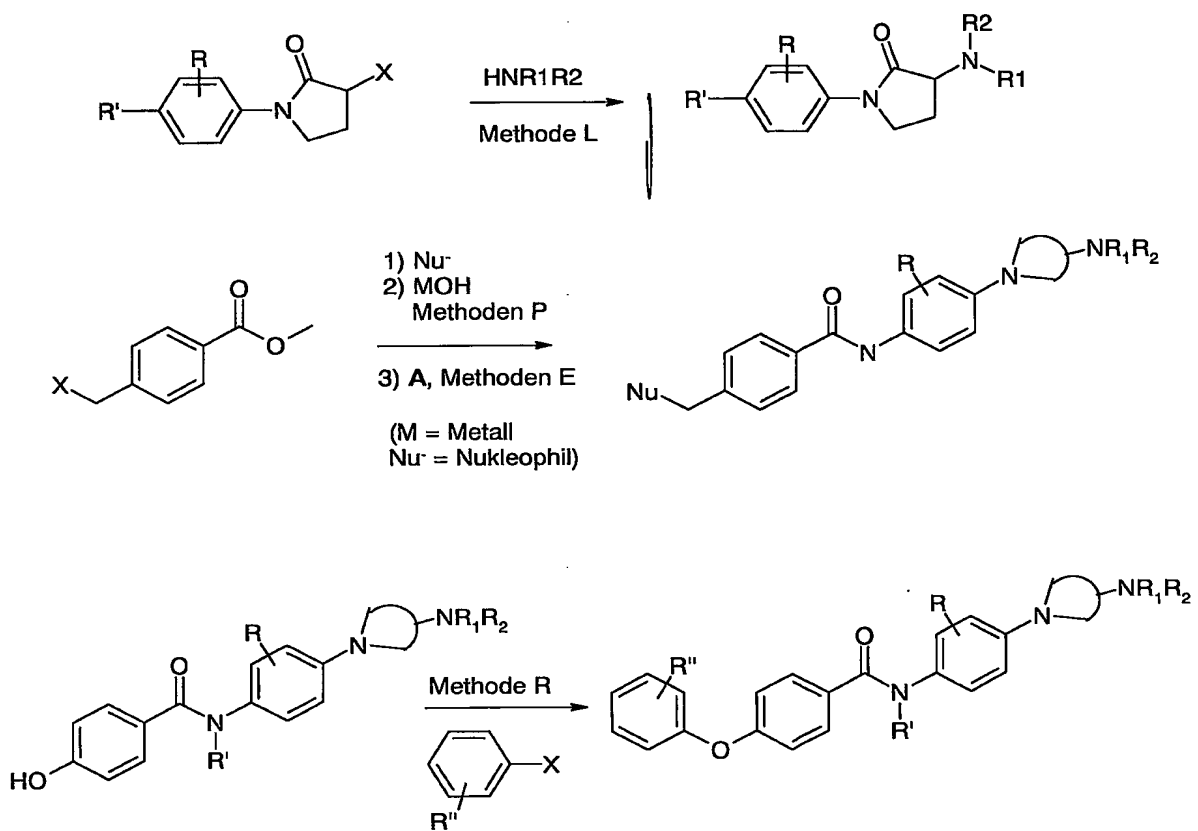
Andere erfindungsgemäße Verbindungen können auf weiteren Wegen erhalten werden, die im folgenden Schema beispielhaft skizziert sind.

APD62429PC



APD62429PC

Wieder andere Beispiele wurden erhalten wie im folgenden Schema angedeutet.



Beschreibungen der verwendeten allgemeinen Methoden finden sich exemplarisch an folgenden Stellen beschrieben:

Methode A, B und C im Beispiel 1;

Methode D im Beispiel 2;

APD62429PC

Methode E im Beispiel 3;

Methode E-a im Beispiel 275;

Methode E-b im Beispiel 286;

Methode F im Beispiel 4;

Methode F-a im Beispiel 264;

Methode G im Beispiel 15;

Methode H im Beispiel 237;

Methode H-a im Beispiel 298;

Methode I im Beispiel 238;

Methode J im Beispiel 245;

Methode J-a im Beispiel 297;

Methode K im Beispiel 250;

Methode L im Beispiel 254;

Methode M im Beispiel 274;

Methode N im Beispiel 277;

Methode O im Beispiel 279;

Methode O-a im Beispiel 292;

Methode O-b im Beispiel 280;

Methode P im Beispiel 285;

APD62429PC

Methode Q im Beispiel 290;

Methode R im Beispiel 309.

Allgemeine Erläuterungen

a) Zeichenweise der Strukturformeln

In den Strukturformeln der gegebenen Beispiele sind zur Übersichtlichkeit nur Nicht-Wasserstoffatome dargestellt.

In den Tabellen 6-13 sind enantiomerenangereicherte Verbindungen durch ein ausgezeichnetes Wasserstoffatom am stereogenen Zentrum gekennzeichnet. Falls nicht ausdrücklich anders vermerkt, sind die gezeigten enantiomerenangereicherten Beispiele am 3-Amino-pyrrolidin-Stereozentrum (R)-konfiguriert.

b) Salzformen

Viele der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Basen und können mit entsprechend starken Säuren Salze bilden. Insbesondere können die Verbindungen nach HPLC-chromatographischer Reinigung unter Verwendung eines Trifluoressigsäure enthaltenden Laufmittels als Hydrotrifluoracetate vorliegen. Diese können durch einfaches Behandeln einer Lösung der Salze z. B. mit Natriumcarbonatlösung in die gezeigten freien Basen überführt werden.

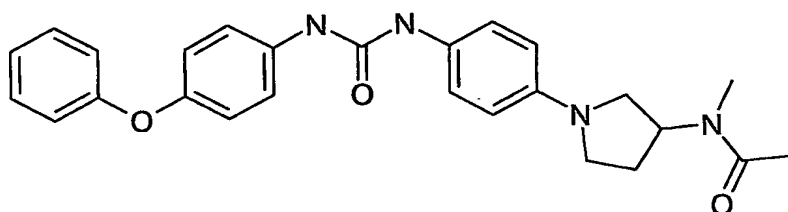
c) Einheiten der Charakterisierungsdaten

Die Einheit der angegebenen Molekulargewichte ist „g/mol“. Beobachtete Peaks im Massenspektrum sind angegeben als ganzzahliger Quotient der molaren Molekülionmasse und der Ladung des Molekülions (m/z).

Beispiel 1

APD62429PC

N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Methode A

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Carbonyldiimidazol (2,92 g) in DMF (12 mL) wurde eine Lösung von 4-Phenoxy-anilin (3,33 g) in DMF (10 mL) getropft. Nach 30 Minuten wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (3,80 g) in DMF (10 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde zunächst für 2 Stunden bei Raumtemperatur und dann für 30 Minuten bei 80°C gehalten. Die Mischung wurde in Wasser (600 mL) eingetropft und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Methode B

Eine Suspension von N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (3,5 g) und Palladium(II)hydroxid (20%ig auf Kohle; 0,9 g) in Ethanol (150 mL) und Ethylacetat (300 mL) wurde unter Wasserstoffatmosphäre (Normaldruck) für 3 Stunden heftig gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Filtration entfernt und das Filtrat eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C₁₃H₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

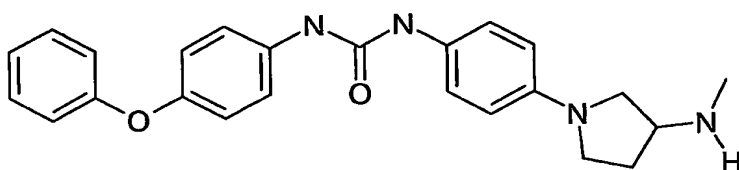
Methode C

APD62429PC

Eine Suspension von N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid (25,2 g) und Caesiumcarbonat (57,6 g) in DMF (300 mL) wurde langsam mit 4-Fluor-nitrobenzol (25,0 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Alternativ kann das Produkt auch mit Ethylacetat extrahiert und nach dem Einengen durch Chromatographie gereinigt werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 ($C_{13}H_{17}N_3O_3$); MS (ESI): 264 ($M+H^+$).

Beispiel 2

1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



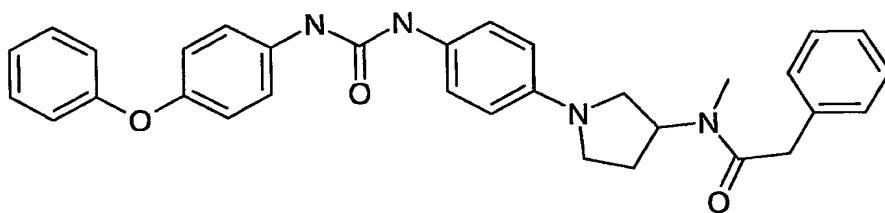
Methode D

Eine Mischung aus N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid (6,0 g), Ethanol (250 mL), Wasser (60 mL) und Natronlauge (10 M; 80 mL) wurde für 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Der Alkohol wurde abdestilliert und der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Zusätzliches Produkt wurde durch Einengen der organischen Phase und Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 mit 1% Triethylamin) gewonnen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 ($C_{24}H_{26}N_4O_2$); MS (ESI): 403 ($M+H^+$).

Beispiel 3

N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-2-phenyl-acetamid

APD62429PC

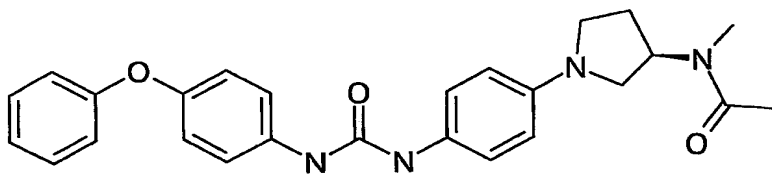


Methode E

Eine Lösung von 1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff (402 mg) in DMF (3 mL) wurde bei 0°C mit TOTU (327 mg) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Hünig-Base (130 mg) und dann eine Lösung von Phenyllessigsäure (136 mg) in DMF (1 mL) zugesetzt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,64 (C₃₂H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 521 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 4

(*R*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

APD62429PC

Nach Methode B wurde (*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 233,32 (C₁₃H₁₉N₃O); MS (ESI): 234 (M+H⁺).

(*R*)-N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Methode F

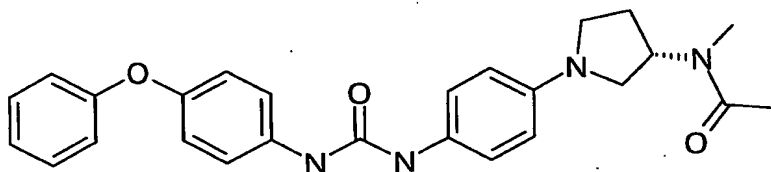
Eine Suspension von Natriumhydrid (50%ig in Öl; 0,25 g) in DMF (50 mL) wurde portionsweise mit (*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid (1,3 g) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Iodmethan (0,82 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 263,30 (C₁₃H₁₇N₃O₃); MS (ESI): 264 (M+H⁺).

(*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode C wurde (*R*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

Beispiel 5

(*S*)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid

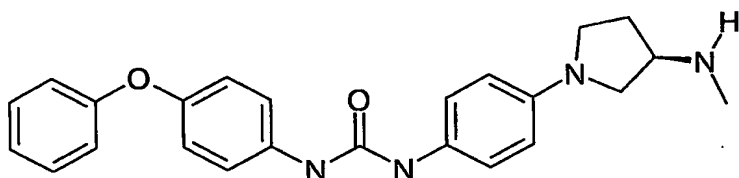


APD62429PC

Die im Beispiel 4 beschriebene Sequenz wurde auf (S)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid angewendet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 444,54 (C₂₆H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 445 (M+H⁺).

Beispiel 6

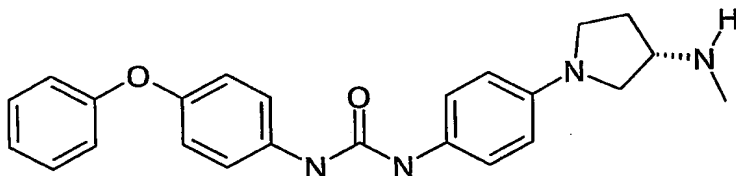
(R)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff



Nach Methode D wurde (R)-N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 7

(S)-1-[4-(3-Methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

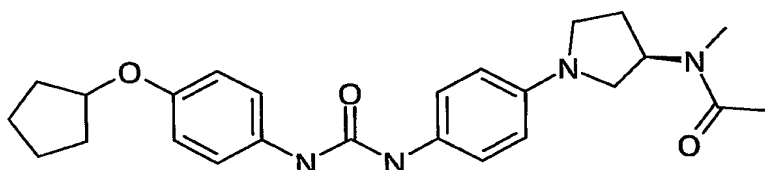


Nach Methode D wurde (S)-N-Methyl-N-(1-[4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 402,50 (C₂₄H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 403 (M+H⁺).

Beispiel 8

APD62429PC

(*R*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Cyclopentyloxy-anilin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,56 (C₂₅H₃₂N₄O₃); MS (ESI): 437 (M+H⁺).

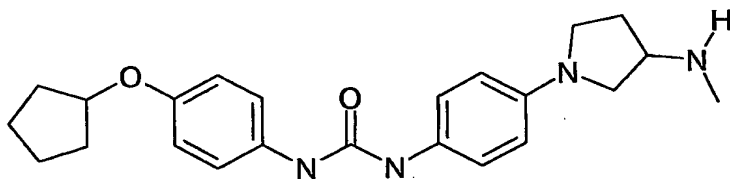
Analog wurde (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid aus (*S*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

4-Cyclopentyloxy-anilin

Eine Mischung von 4-Nitrophenol (63,7 g), Bromcyclopentan (68,2 g), Kaliumcarbonat (63,3 g) und DMF (300 mL) wurde für 24 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 177,25 (C₁₁H₁₅NO); MS (ESI): 178 (M+H⁺).

Beispiel 9

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff



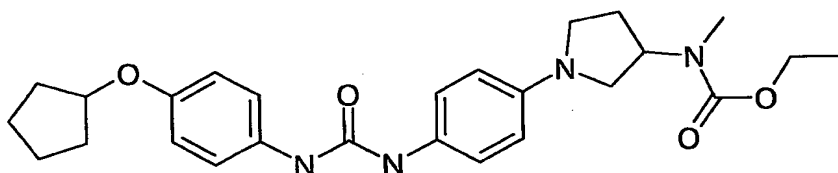
APD62429PC

Nach Methode D wurde N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 (C₂₃H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Analog wurden (*R*)- und (*S*)-1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff aus (*R*)- und (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid erhalten.

Beispiel 10

(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäureethylester

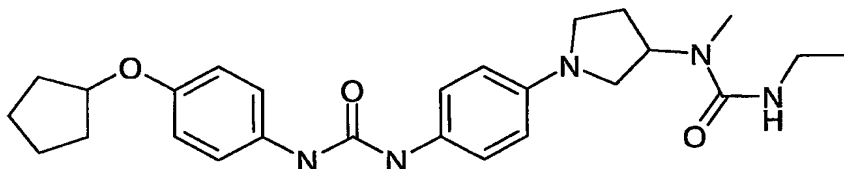


Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Chlorameisensäureethylester (8 μ L) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,59 (C₂₆H₃₄N₄O₄); MS (ESI): 467 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 11

1-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-ethyl-1-methyl-harnstoff

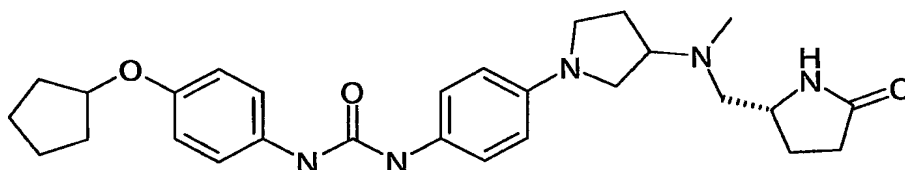
APD62429PC



Zu einer Lösung von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (20 mg) und Hünig-Base (10 mg) in Dichlormethan (3 mL) wurde Ethylisocyanat (7 μ L) getropft. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 465,60 (C₂₆H₃₅N₅O₃); MS (ESI): 466 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 12

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-(4-{3-[methyl-((R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-harnstoff

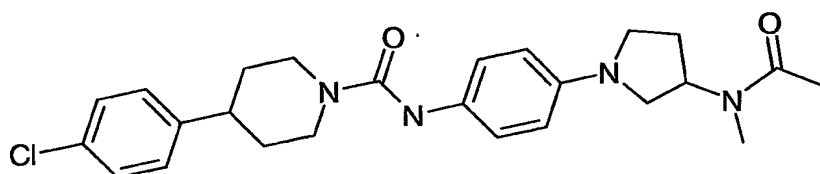


Zu einer Suspension von 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff (30 mg) und Kaliumcarbonat (20 mg) in DMF (3 mL) wurde (R)-5-Brommethyl-pyrrolidin-2-on (15 mg) gegeben. Nach 2 Stunden wurde die Reaktionsmischung filtriert, eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 491,64 (C₂₈H₃₇N₅O₃); MS (ESI): 492 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 13

APD62429PC

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

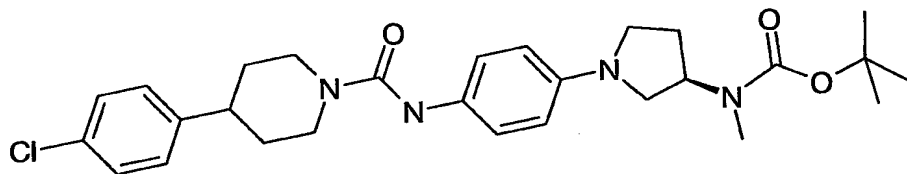


Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,00 (C₂₅H₃₁ClN₄O₂); MS (ESI): 455 (M+H⁺).

Analog wurden (*R*)- und (*S*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid aus (*R*)- und (*S*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid erhalten.

Beispiel 14

(*R*)-[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester



Nach Methode A wurde (*R*)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 513,09 (C₂₈H₃₇ClN₄O₃); MS (ESI): 513 (M+H⁺).

APD62429PC

(R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode B wurde *(R)*-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

(R)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

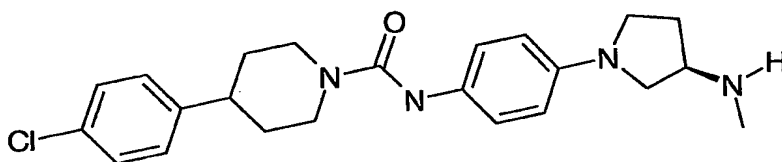
Nach Methode F wurde *(R)*-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,38 (C₁₆H₂₃N₃O₄); MS (ESI): 322 (M+H⁺).

(R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C wurde *(R)*-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 (C₁₅H₂₁N₃O₄); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

Beispiel 15

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



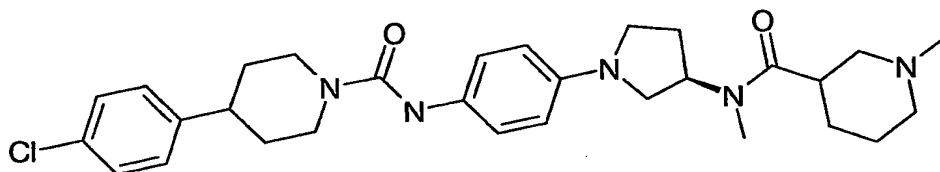
Methode G

APD62429PC

Eine Lösung von (*R*)-[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (1,5 g) in Dichlormethan (50 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (6,67 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 412,97 ($C_{23}H_{29}ClN_4O$); MS (ESI): 413 ($M+H^+$).

Beispiel 16

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 4-[(*R*)-3-[methyl-(1-methyl-piperidin-3-yl-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid

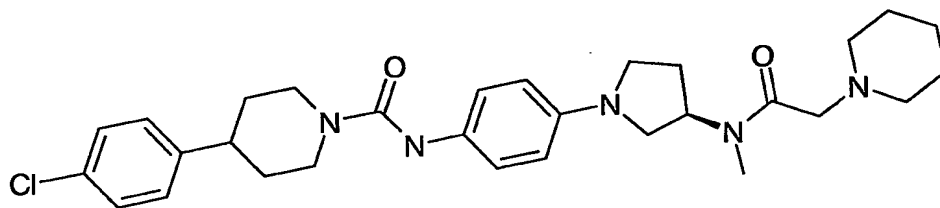


Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 ($C_{30}H_{40}ClN_5O_2$); MS (ESI): 538 ($M+H^+$).

Beispiel 17

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure 4-(*R*)-{3-[methyl-(2-piperidin-1-yl-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid

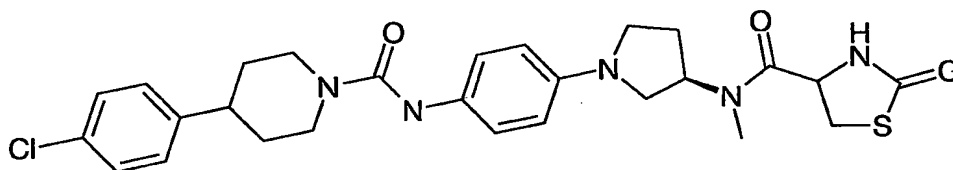
APD62429PC



Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 538,14 (C₃₀H₄₀ClN₅O₂); MS (ESI): 538 (M+H⁺).

Beispiel 18

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-(*R*)-{3-[methyl-(2-oxo-thiazolidin-4-carbonyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid

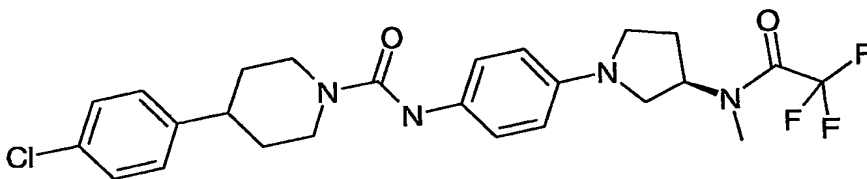


Nach Methode E wurde (*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 542,10 (C₂₇H₃₂ClN₅O₃S); MS (ESI): 542 (M+H⁺).

Beispiel 19

(*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-{3-[methyl-(2,2,2-trifluor-acetyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid

APD62429PC



Nach Methode A wurde (*R*)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 508,98 ($C_{25}H_{28}ClF_3N_4O_2$); MS (ESI): 509 ($M+H^+$).

(*R*)-[N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde (*R*)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 287,29 ($C_{13}H_{16}F_3N_3O$); MS (ESI): 288 ($M+H^+$).

(*R*)-2,2,2-Trifluor-N-methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Zu einer Lösung von (*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,48 g) in Pyridin (2 mL) wurde Trifluoressigsäureanhydrid (0,5 mL) getropft. Nach 3 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Zitronensäurelösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 317,27 ($C_{13}H_{14}F_3N_3O_3$); MS (ESI): 318 ($M+H^+$).

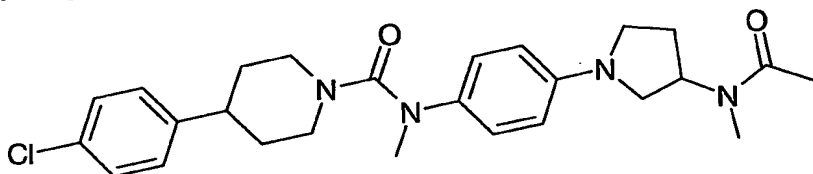
(*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin

APD62429PC

Eine Lösung von (*R*)-Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester (0,7 g) in Dichlormethan (5 mL) wurde für 1 Stunde mit Trifluoressigsäure (3 mL) behandelt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Nach dem Waschen mit Natriumcarbonatlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,26 (C₁₁H₁₅N₃O₂); MS (ESI): 222 (M+H⁺).

Beispiel 20

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-methyl-amid

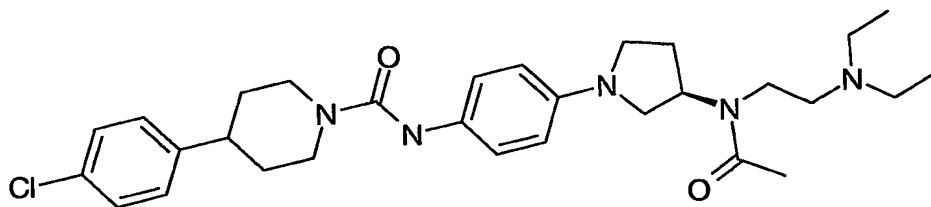


Nach Methode F wurde 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit Iodmethan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 (C₂₆H₃₃ClN₄O₂); MS (ESI): 469 (M+H⁺).

Beispiel 21

(*R*)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure (4-{3-[acetyl-(2-diethylamino-ethyl)-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-amid

APD62429PC



Nach Methode A wurde (*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 540,15 (C₃₀H₄₂ClN₅O₂); MS (ESI): 540 (M+H⁺).

(*R*)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid

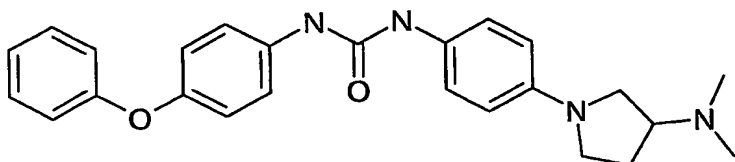
Nach Methode B wurde (*R*)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 (C₁₈H₃₀N₄O); MS (ESI): 319 (M+H⁺).

(*R*)-N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode F wurde (*R*)-N-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid mit 2-Chlorethyl-diethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 (C₁₈H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 349 (M+H⁺).

Beispiel 22

1-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

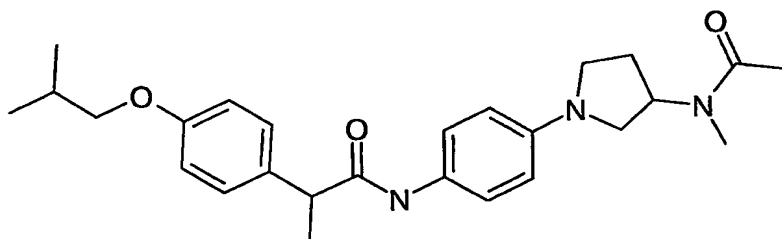


APD62429PC

Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Phenoxyanilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,53 (C₂₅H₂₈N₄O₂); MS (ESI): 417 (M+H⁺).

Beispiel 23

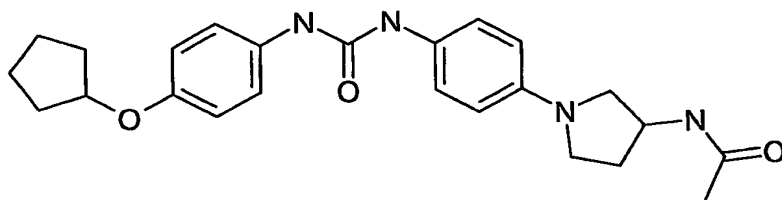
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-isobutoxy-phenyl)-propionamid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Isobutoxy-phenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 (C₂₆H₃₅N₃O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

Beispiel 24

N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Nach Methode A, B und C wurde N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend

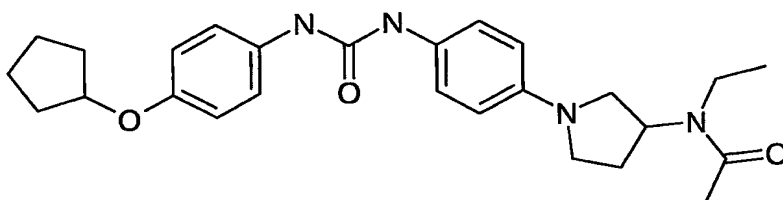
APD62429PC

das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,53 (C₂₄H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 423 (M+H⁺).

In analoger Weise wurden ausgehend von (*R*)- und (*S*)-N-Pyrrolidin-3-yl-acetamid (*R*)- und (*S*)-N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid erhalten.

Beispiel 25

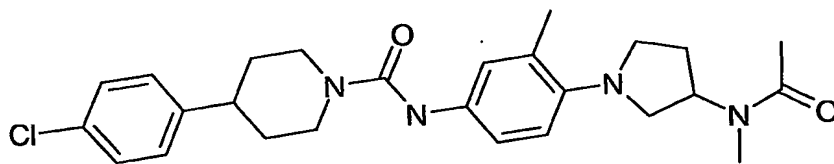
N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-ethyl-acetamid



Nach Methode A, B und C wurde N-Ethyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 450,59 (C₂₆H₃₄N₄O₃); MS (ESI): 451 (M+H⁺).

Beispiel 26

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-methyl-phenyl}-amid

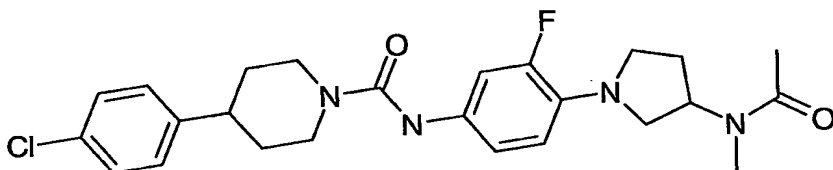


APD62429PC

Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1-Fluor-2-methyl-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$); MS (ESI): 469 ($M+H^+$).

Beispiel 27

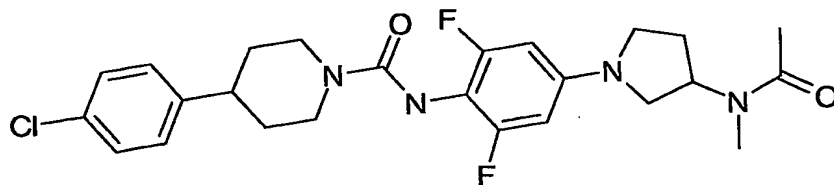
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-3-fluor-phenyl}-amid



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,2-Difluor-4-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 ($C_{25}H_{30}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 473 ($M+H^+$).

Beispiel 28

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2,6-difluor-phenyl}-amid

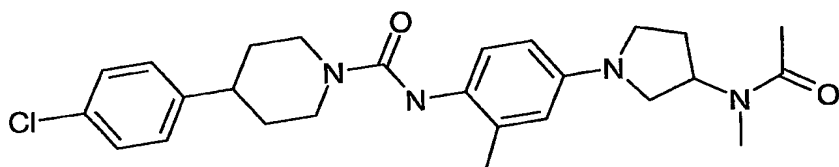


APD62429PC

Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 1,3,5-Trifluor-2-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 ($C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 491 ($M+H^+$).

Beispiel 29

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-methyl-phenyl}-amid

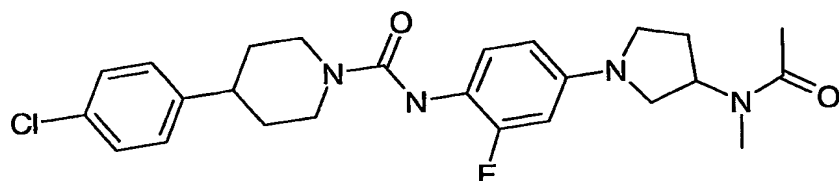


Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 469,03 ($C_{26}H_{33}ClN_4O_2$); MS (ESI): 469 ($M+H^+$).

Beispiel 30

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-2-fluor-phenyl}-amid

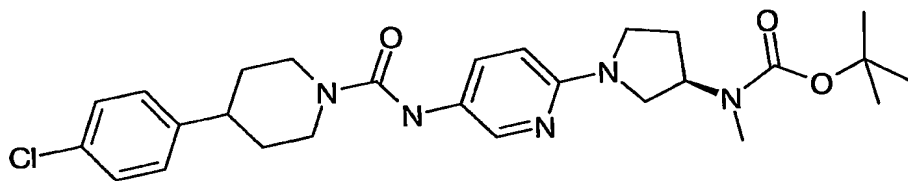
APD62429PC



Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2,4-Difluor-1-nitro-benzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 472,99 (C₂₅H₃₀ClFN₄O₂); MS (ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 31

(R)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

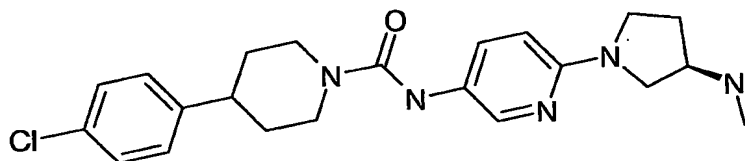


Die Synthesesequenz zur Darstellung von (R)-[1-(4-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester ausgehend von 2-Chlor-5-nitropyridin statt 4-Fluor-nitrobenzol wurde durchlaufen. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 514,07 (C₂₇H₃₆ClN₅O₃); MS (ESI): 514 (M+H⁺).

Beispiel 32

(R)-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid

APD62429PC

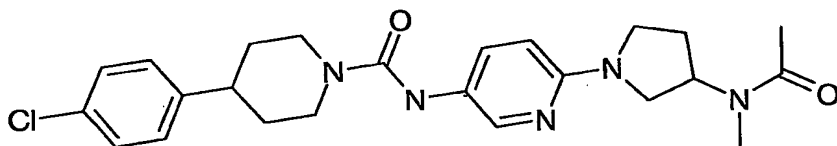


Nach Methode G wurde (*R*)-[1-(5-[[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino]-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 413,95 ($C_{22}H_{28}ClN_5O$); MS (ESI): 414 ($M+H^+$).

In analoger Weise konnte man racemisches [4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid erhalten.

Beispiel 33

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {6-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-amid

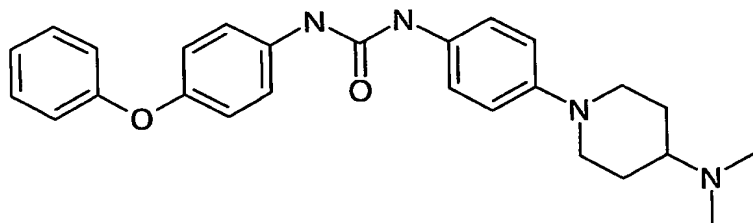


Nach Methode A, B und C wurde N-Methyl-N-pyrrolidin-3-yl-acetamid mit 2-Chlor-5-nitropyridin umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 490,99 ($C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_2$); MS (ESI): 491 ($M+H^+$).

Beispiel 34

1-[4-(4-Dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-3-(4-phenoxy-phenyl)-harnstoff

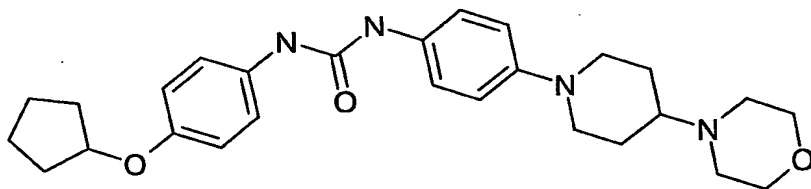
APD62429PC



Nach Methode A, B und C wurde Dimethyl-piperidin-4-yl-amin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit CDI und 4-Phenoxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,55 (C₂₆H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 431 (M+H⁺).

Beispiel 35

1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(4-morpholin-4-yl-piperidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff

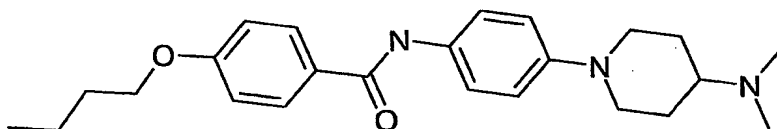


Nach Methode A, B und C wurde 4-Piperidin-4-yl-morpholin mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt, die erhaltene Nitroverbindung mit Wasserstoff reduziert und abschließend das Anilin mit CDI und 4-Cyclopentyloxy-anilin zur Reaktion gebracht. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,61 (C₂₇H₃₆N₄O₃); MS (ESI): 465 (M+H⁺).

Beispiel 36

4-Butoxy-N-[4-(4-dimethylamino-piperidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

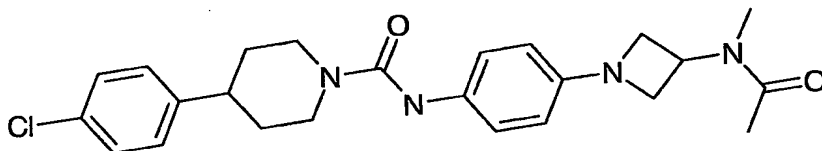
APD62429PC



Nach Methode E wurde ([1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-4-yl]-dimethyl-amin) mit 4-4-Butoxy-benzoesäure umgesetzt . Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,55 (C₂₄H₃₃N₃O₂); MS (ESI): 396 (M+H⁺).

Beispiel 37

4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-azetidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,98 (C₂₄H₂₉ClN₄O₂); MS (ESI): 441 (M+H⁺).

N-[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Nach Methode B wurde N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 (C₁₂H₁₇N₃O); MS (ESI): 220 (M+H⁺).

N-Methyl-N-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid

Nach Methode F wurde N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,27 (C₁₂H₁₅N₃O₃); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

APD62429PC

N-[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-acetamid

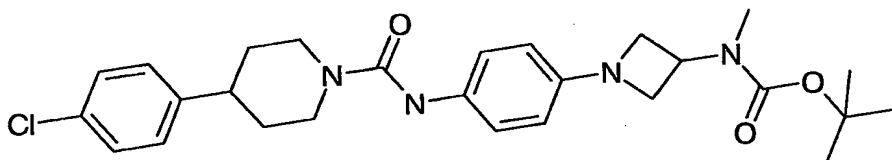
Eine Lösung von 1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin (0,5 g) in Pyridin (1,2 mL) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,6 mL) versetzt. Nach einer Stunde wurden flüchtige Anteile entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235,24 (C₁₁H₁₃N₃O₃); MS (ESI): 236 (M+H⁺).

1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-ylamin

Nach Methode G wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 193,21 (C₉H₁₁N₃O₂); MS (ESI): 194 (M+H⁺).

[1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C wurde Azetidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Fluor-nitrobenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 293,33 (C₁₄H₁₉N₃O₄); MS (ESI): 294 (M+H⁺).

Beispiel 38**[1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester**

Nach Methode A wurde [1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Carbonyldiimidazol und 4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 499,06 (C₂₇H₃₅ClN₄O₃); MS (ESI): 499 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

APD62429PC

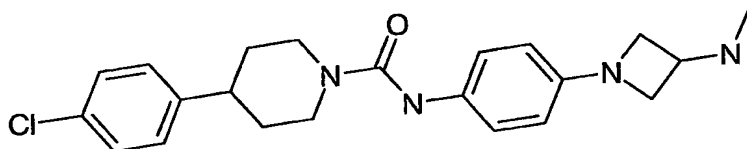
Nach Methode B wurde Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 277,37 ($C_{15}H_{23}N_3O_2$); MS (ESI): 278 ($M+H^+$).

Methyl-[1-(4-nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode F wurde [1-(4-Nitro-phenyl)-azetidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester mit Iodmethan alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,35 ($C_{15}H_{21}N_3O_4$); MS (ESI): 308 ($M+H^+$).

Beispiel 39

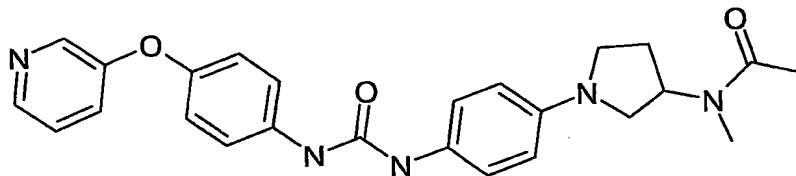
4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-azetidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode G wurde [1-(4-{[4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonyl]-amino}-phenyl)-azetidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 398,94 ($C_{22}H_{27}ClN_4O$); MS (ESI): 399 ($M+H^+$).

Beispiel 40

N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(pyridin-3-yloxy)-phenyl]-ureido}-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid

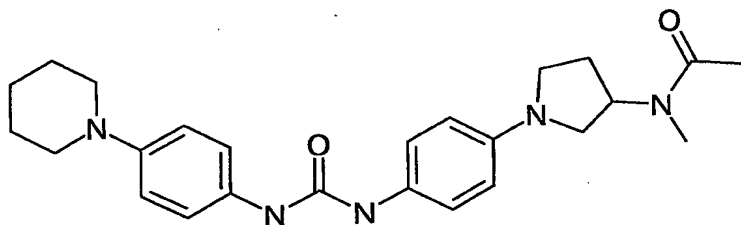


APD62429PC

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-(Pyridin-3-yloxy)-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,53 (C₂₅H₂₇N₅O₃); MS (ESI): 446 (M+H⁺).

Beispiel 41

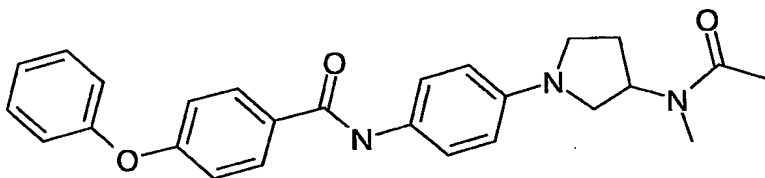
N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-piperidin-1-yl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit 4-Piperidin-1-yl-phenylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 (C₂₅H₃₃N₅O₂); MS (ESI): 436 (M+H⁺).

Beispiel 42

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-phenoxy-benzamid

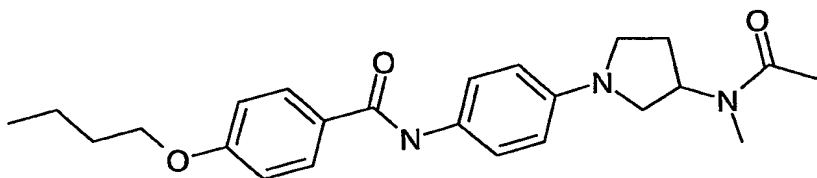


Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Phenoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 429,52 (C₂₆H₂₇N₃O₃); MS (ESI): 430 (M+H⁺).

Beispiel 43

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-butoxy-benzamid

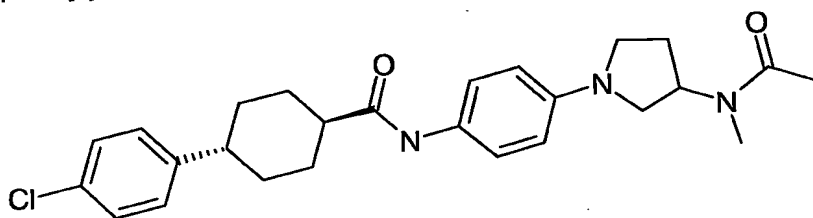
APD62429PC



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxybenzoesäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 409,53 (C₂₄H₃₁N₃O₃); MS (ESI): 410 (M+H⁺).

Beispiel 44

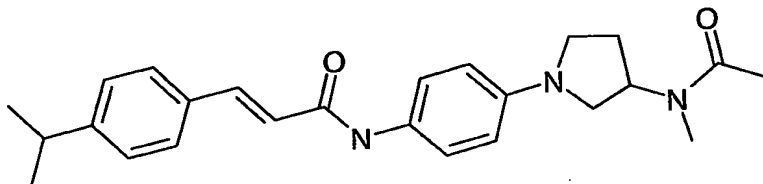
4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-(4-Chlor-phenyl)-cyclohexancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 454,02 (C₂₆H₃₂ClN₃O₂); MS (ESI): 454 (M+H⁺).

Beispiel 45

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-acrylamid

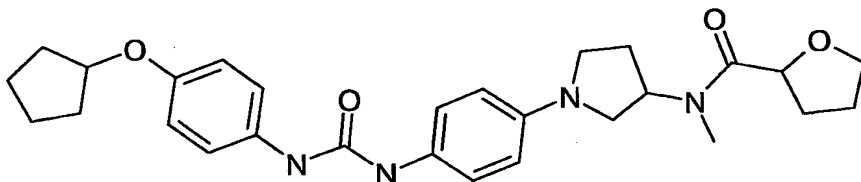


APD62429PC

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 3-(4-Isopropyl-phenyl)-acrylsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); MS (ESI): 406 (M+H⁺).

Beispiel 46

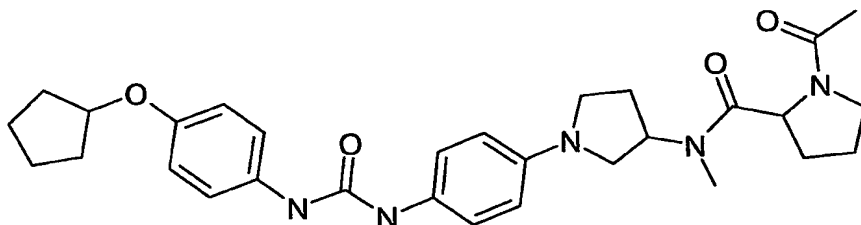
Tetrahydro-furan-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Tetrahydro-furan-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,62 (C₂₈H₃₆N₄O₄); MS (ESI): 493 (M+H⁺).

Beispiel 47

1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid

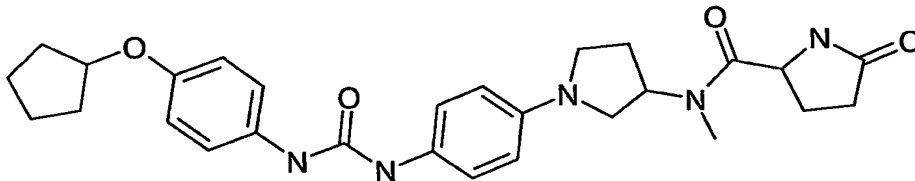


APD62429PC

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 1-Acetyl-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 533,68 (C₃₀H₃₉N₅O₄); MS (ESI): 534 (M+H⁺).

Beispiel 48

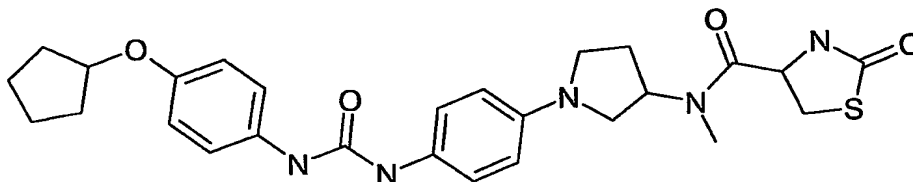
5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid



Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 505,62 (C₂₈H₃₅N₅O₄); MS (ESI): 506 (M+H⁺).

Beispiel 49

2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid

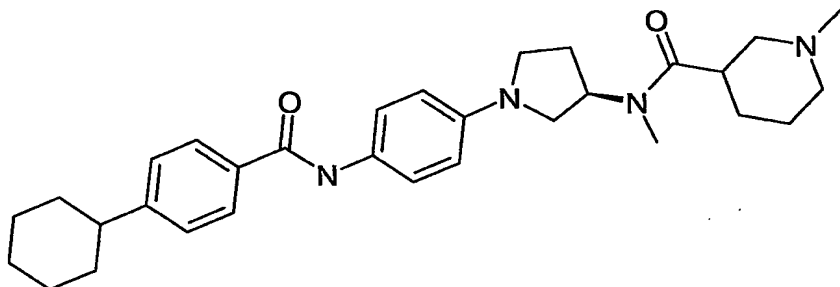


Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 523,66 (C₂₇H₃₃N₅O₄S); MS (ESI): 524 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 50

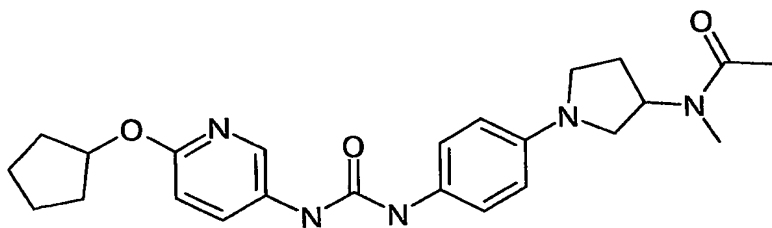
(R)-1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure {1-[4-(4-cyclohexyl-benzoylamino)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-amid



Nach Methode E wurde (R)-4-Cyclohexyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 502,71 (C₃₁H₄₂N₄O₂); MS (ESI): 503 (M+H⁺).

Beispiel 51

N-(1-[4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl]-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid



Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann 6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,55 (C₂₄H₃₁N₅O₃); MS (ESI): 438 (M+H⁺).

APD62429PC

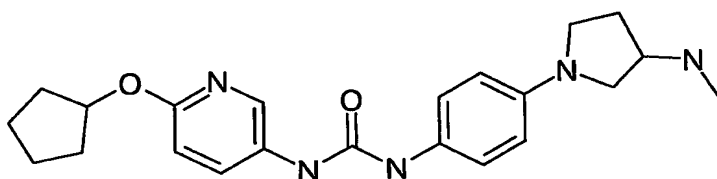
6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin

Eine Mischung aus 5-Nitro-pyridin-2-ol (14,0 g), Bromcyclopentan (8,0 g), Kaliumcarbonat (14 g) und DMF (200 mL) wurde für 6 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Das erhaltene Produkt (2-Cyclopentyloxy-5-nitro-pyridin) wurde nach Methode B hydriert.

Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C₁₀H₁₄N₂O); MS (ESI): 179 (M+H⁺).

Beispiel 52

1-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff

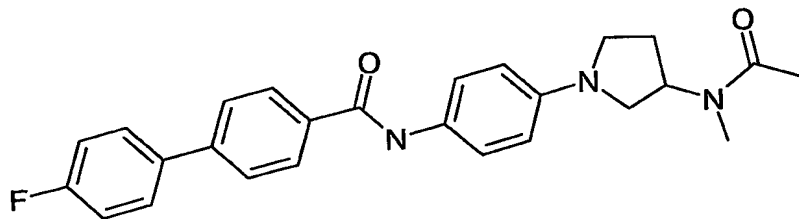


Nach Methode D wurde N-(1-{4-[3-(6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid mit Natronlauge behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 395,51 (C₂₂H₂₉N₅O₂); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Beispiel 53

APD62429PC

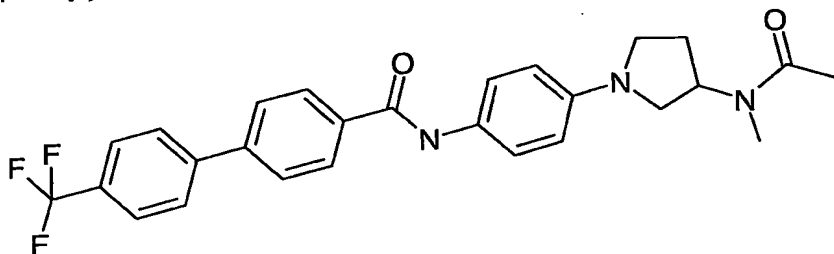
4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 431,51 (C₂₆H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 432 (M+H⁺).

Beispiel 54

4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 481,52 (C₂₇H₂₆F₃N₃O₂); MS (ESI): 482 (M+H⁺).

Beispiele 55 – 103

Nach Methode E wurde 1-(4-Phenoxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

APD62429PC

Beispiele 104 – 144

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 3 zusammengefasst.

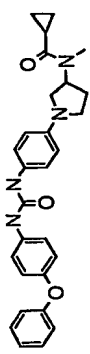
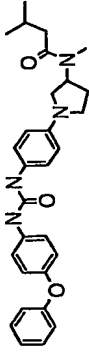
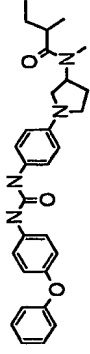
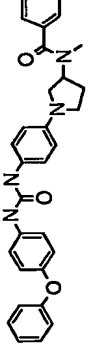
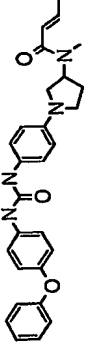
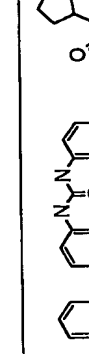
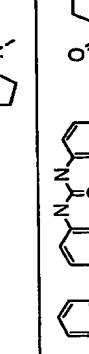
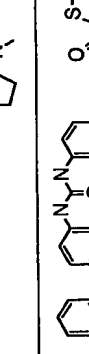
Beispiele 145-185

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit verschiedenen Carbonsäuren umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 4 zusammengefasst.

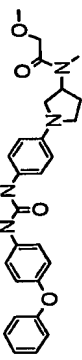
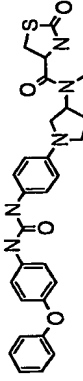
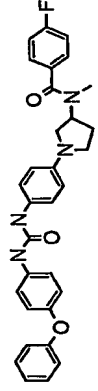
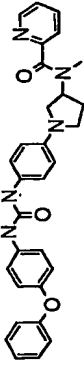
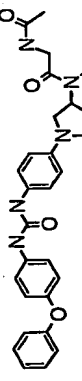
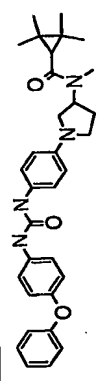
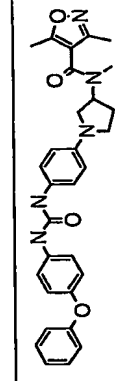
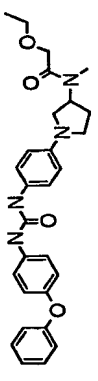
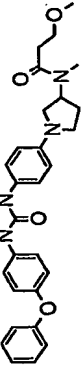
Beispiele 186-234

Nach Methode A wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit Carbonyldiimidazol und dann mit verschiedenen Aminen umgesetzt. Die Produkte sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

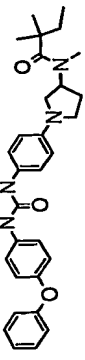
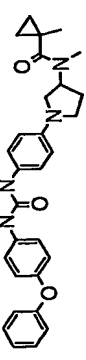
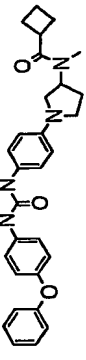
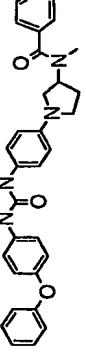
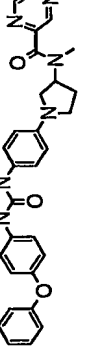
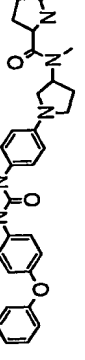
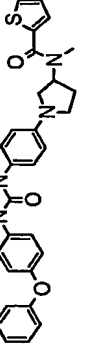
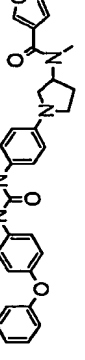
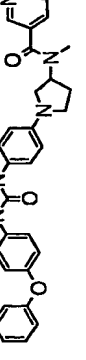
Tabelle 2

| Bsp. No. | Struktur | Name | Summen-formel | Molekular-gewicht | M+H+ |
|----------|---|---|---------------|-------------------|------|
| 55 |  | Cyclopropanecarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H30N4O3 | 470,58 | 471 |
| 56 |  | 3,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C29H34N4O3 | 486,62 | 487 |
| 57 |  | 2,N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C29H34N4O3 | 486,62 | 487 |
| 58 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C31H30N4O3 | 506,61 | 507 |
| 59 |  | (E)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-phenyl-acrylamid | C33H32N4O3 | 532,65 | 533 |
| 60 |  | 2-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C31H36N4O3 | 512,66 | 513 |
| 61 |  | Cyclohexancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C31H36N4O3 | 512,66 | 513 |
| 62 |  | N-Methyl-2-methylsulfanyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O3S | 490,63 | 491 |

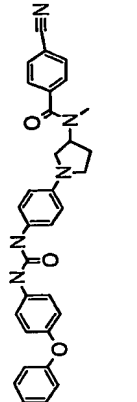
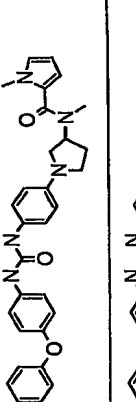
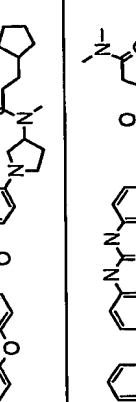
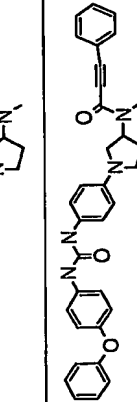
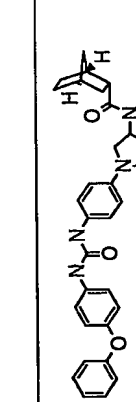
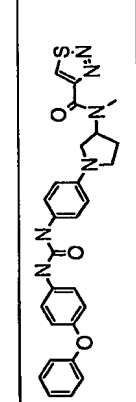
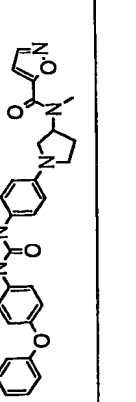

APD62429PC

| | | | | | |
|----|---|---|-------------|--------|-----|
| 63 |  | 2-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O4 | 474,56 | 475 |
| 64 |  | 2-Oxo-thiazolidin-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H29N5O4S | 531,64 | 532 |
| 65 |  | 4-Fluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C31H29FN4O3 | 524,60 | 525 |
| 66 |  | Pyridin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |
| 67 |  | 2-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H31N5O4 | 501,59 | 502 |
| 68 |  | 2,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C32H38N4O3 | 526,68 | 527 |
| 69 |  | 3,5-Dimethyl-isoxazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H31N5O4 | 525,61 | 526 |
| 70 |  | 2-Ethoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H32N4O4 | 488,59 | 489 |
| 71 |  | 3-Methoxy-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C28H32N4O4 | 488,59 | 489 |

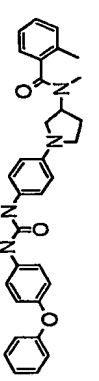
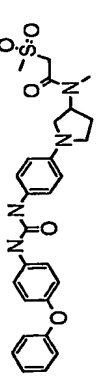
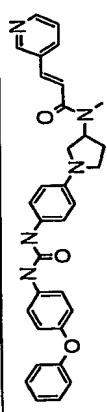
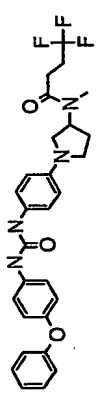
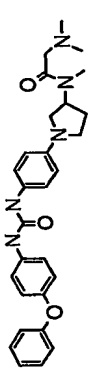
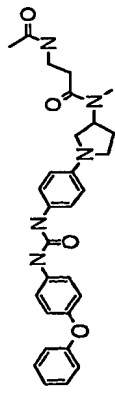
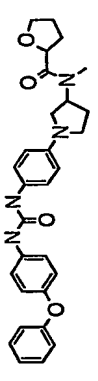
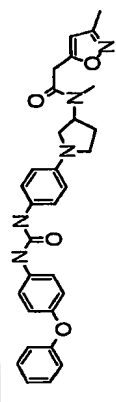
APD62429PC

| | | | | | |
|----|---|---|-------------|--------|-----|
| 72 |  | 2,2,N-Trimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C30H36N4O3 | 500,65 | 501 |
| 73 |  | 1-Methyl-cyclopropanecarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O3 | 484,60 | 485 |
| 74 |  | Cyclobutancarbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O3 | 484,60 | 485 |
| 75 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-isonicotinamid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |
| 76 |  | Pyrazin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N6O3 | 508,58 | 509 |
| 77 |  | 5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H31N5O4 | 513,60 | 514 |
| 78 |  | Thiophene-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N4O3S | 512,64 | 513 |
| 79 |  | Furan-3-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H28N4O4 | 496,57 | 497 |
| 80 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-nicotinamid | C30H29N5O3 | 507,60 | 508 |

APD62429PC

| | | | | | |
|----|---|--|-------------|--------|-----|
| 81 |  | 4-Cyano-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C32H29N5O3 | 531,62 | 532 |
| 82 |  | 1-Methyl-1H-pyrrol-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C30H31N5O3 | 509,61 | 510 |
| 83 |  | 3-Cyclopentyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C32H38N4O3 | 526,68 | 527 |
| 84 |  | N,N,N'-Trimethyl-N'-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-succinamid | C30H35N5O4 | 529,64 | 530 |
| 85 |  | 3-Phenyl-propionsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C33H30N4O3 | 530,63 | 531 |
| 86 |  | (1R,4S)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C32H36N4O3 | 524,67 | 525 |
| 87 |  | [1,2,3]Thiadiazole-4-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C27H26N6O3S | 514,61 | 515 |
| 88 |  | Isoxazole-5-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C28H27N5O4 | 497,56 | 498 |

APD62429PC

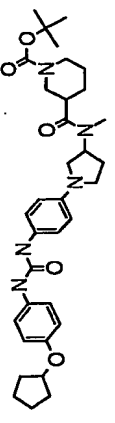
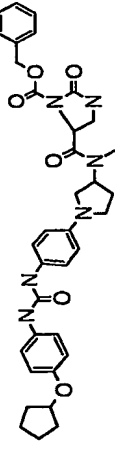
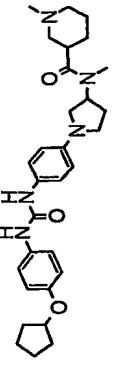
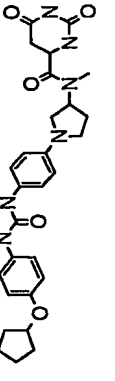
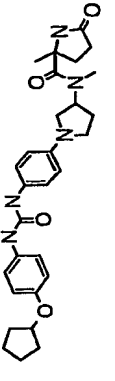
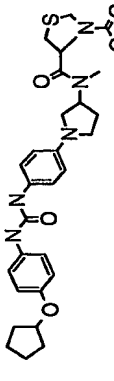
| | | | | | |
|----|---|---|--------------|--------|-----|
| 89 |  | 2, N-Dimethyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-benzamid | C32H32N4O3 | 520,64 | 521 |
| 90 |  | 2-Methanesulfonyl-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H30N4O5S | 522,63 | 523 |
| 91 |  | (E)-N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-pyridin-3-yl-acrylamid | C32H31N5O3 | 533,64 | 534 |
| 92 |  | 4,4,4-Trifluor-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-butyramid | C28H29F3N4O3 | 526,56 | 527 |
| 93 |  | 2-Dimethylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H33N5O3 | 487,61 | 488 |
| 94 |  | 3-Acetylamino-N-methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-propionamid | C29H33N5O4 | 515,62 | 516 |
| 95 |  | Tetrahydro-furan-2-carbonsäure-methyl-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-amid | C29H32N4O4 | 500,60 | 501 |
| 96 |  | N-Methyl-2-(3-methyl-isoxazol-5-yl)-N-(1-{4-[3-(4-phenoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C30H31N5O4 | 525,61 | 526 |

APD62429PC

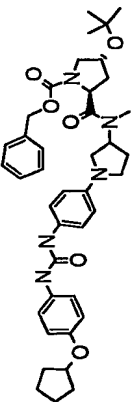
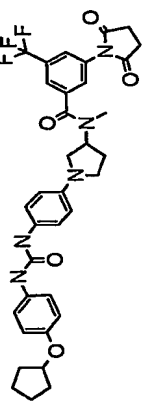
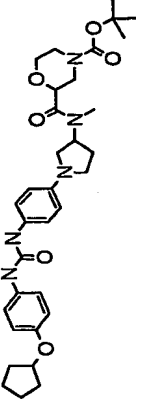
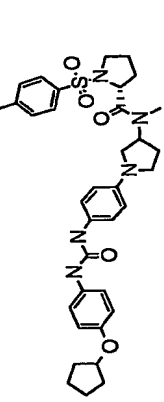
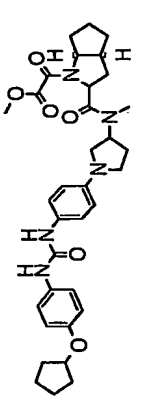
Tabelle 3

| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|---------------|--|--------------|------------------|------|
| 104 | <p>Chiral</p> | (S)-5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C35H40N6O6 | 640,75 | 641 |
| 105 | <p>Chiral</p> | (R)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C36H43N5O5 | 625,77 | 626 |
| 106 | | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-dimethylamino-N-methyl-benzamid | C32H39N5O3 | 541,70 | 542 |
| 107 | <p>Chiral</p> | (S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-5-oxo-pyrrolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C36H41N5O6 | 639,76 | 640 |

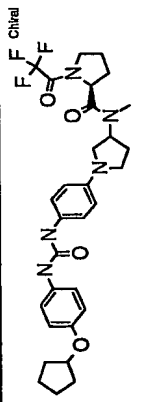
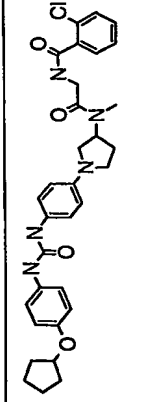
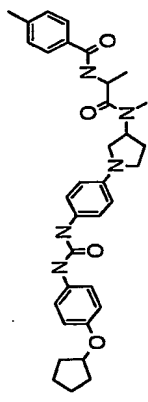
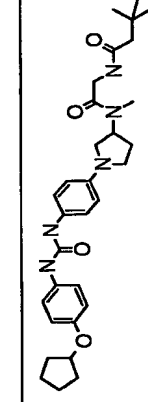
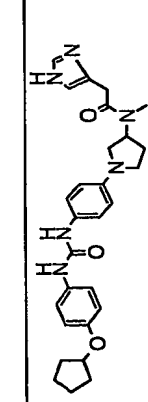
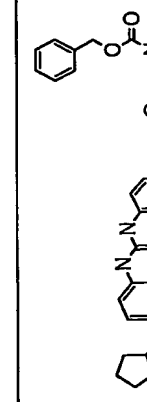
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 108 |  | 3-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester | C34H47N5O5 | 605,78 | 606 |
| 109 |  | 5-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-2-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure benzyl ester | C35H40N6O6 | 640,75 | 641 |
| 110 |  | 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C30H41N5O3 | 519,69 | 520 |
| 111 |  | 2,6-Dioxo-hexahydro-pyrimidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C28H34N6O5 | 534,62 | 535 |
| 112 |  | 2-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C29H37N5O4 | 519,65 | 520 |
| 113 |  | 4-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-thiazolidin-3-carbonsäure tert-butylester | C32H43N5O5S | 609,79 | 610 |

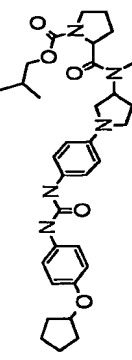
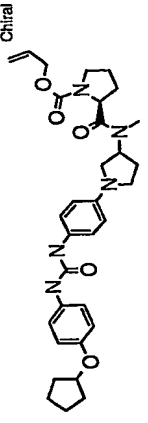
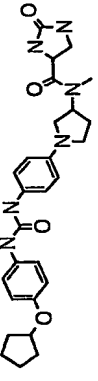
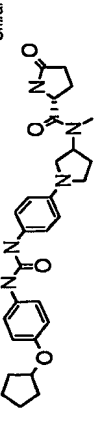
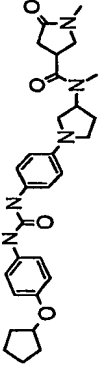
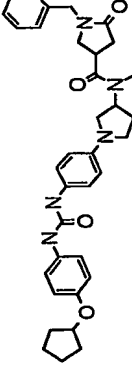
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 114 |  | (2S,4R)-4-tert-Butoxy-2-[(1-{4-[3-(4-cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure benzylester | C40H51N5O6 | 697,88 | 698 |
| 115 |  | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-3-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl)-N-methyl-5-trifluormethyl-benzamid | C35H36F3N5O5 | 663,70 | 664 |
| 116 |  | 2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-morpholin-4-carbonsäure tert-butylester | C33H45N5O6 | 607,76 | 608 |
| 117 |  | (R)-1-(Toluene-4-sulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H43N5O5S | 645,83 | 646 |
| 118 |  | {(3aS,6aS)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-hexahydro-cyclopenta[b]pyrrol-1-yl}-oxo-acetic acid methyl ester | C34H43N5O6 | 617,75 | 618 |

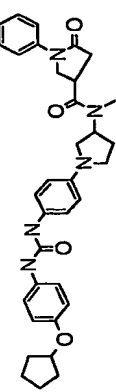
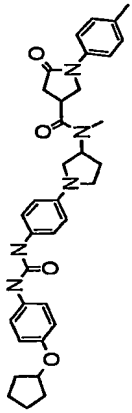
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 119 |  | (S)-1-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C30H36F3N5O4 | 587,65 | 588 |
| 120 |  | 2-Chlor-N-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl-benzamid | C32H36ClN5O4 | 590,13 | 590 |
| 121 |  | N-{1-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-ethyl}-4-methyl-benzamid | C34H41N5O4 | 583,74 | 584 |
| 122 |  | N-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-methyl}-3,3-dimethyl-butyramid | C31H43N5O4 | 549,72 | 550 |
| 123 |  | N-(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-N-methyl-acetamid | C28H34N6O3 | 502,62 | 503 |
| 124 |  | 3-[(1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure benzyl ester | C37H45N5O5 | 639,80 | 640 |

APD62429PC

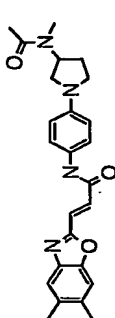
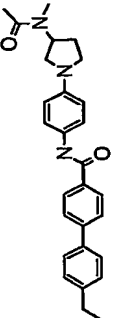
| | | | | | |
|-----|---|--|------------|--------|-----|
| 137 |  | 2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure isobutylester | C33H45N5O5 | 591,76 | 592 |
| 138 |  | (S)-2-[(1-{4-[3-(4-Cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbamoyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure allyl ester | C32H41N5O5 | 575,71 | 576 |
| 139 |  | 2-Oxo-imidazolidin-4-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C27H34N6O4 | 506,61 | 507 |
| 140 |  | (R)-5-Oxo-pyrrolidin-2-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C28H35N5O4 | 505,62 | 506 |
| 141 |  | 1-Methyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C29H37N5O4 | 519,65 | 520 |
| 142 |  | 1-Benzyl-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyl-oxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H41N5O4 | 595,75 | 596 |

APD62429PC

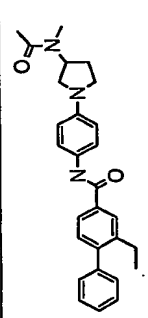
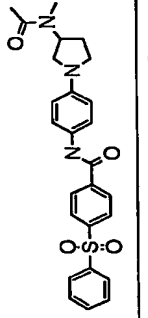
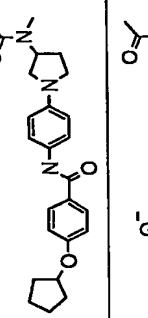
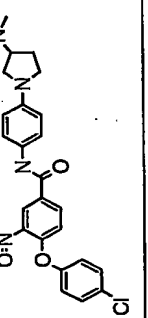
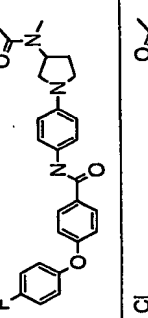
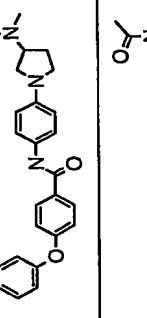
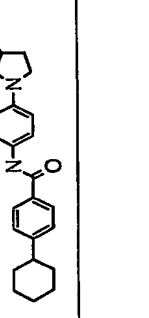
| | | | | | |
|-----|---|---|------------|--------|-----|
| 143 |  | 5-Oxo-1-phenyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C34H39N5O4 | 581,72 | 582 |
| 144 |  | 5-Oxo-1-p-tolyl-pyrrolidin-3-carbonsäure (1-{4-[3-(4-cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-amid | C35H41N5O4 | 595,75 | 596 |

130

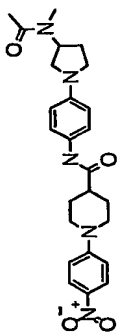
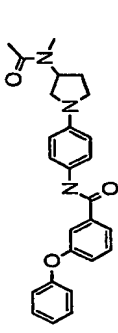
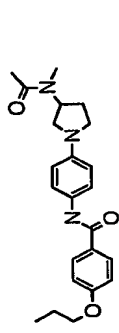
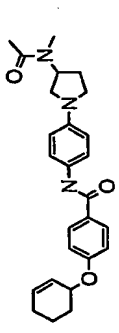
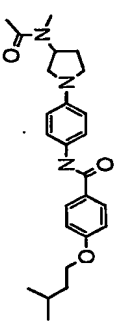
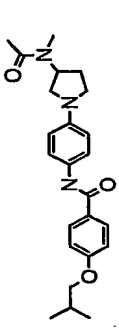
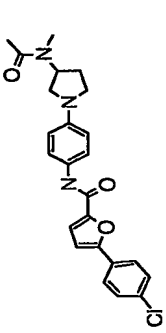
Tabelle 4

| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekular-gewicht | M+H+ |
|----------|---|---|--------------|-------------------|------|
| 145 |  | (E)-N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-(5,6-dimethyl-benzoxazol-2-yl)-acrylamid | C25H28N4O3 | 432,53 | 433 |
| 146 |  | 4'-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C28H31N3O2 | 441,58 | 442 |

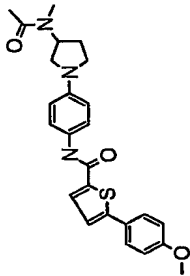
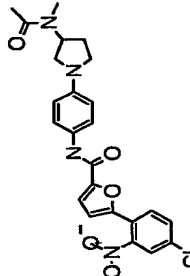
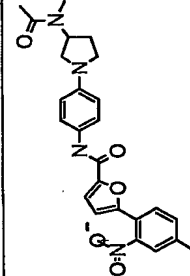
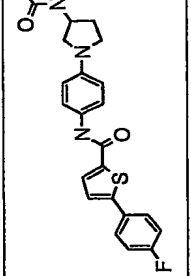
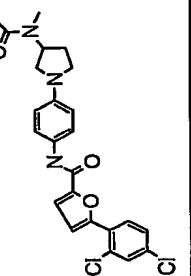
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 153 |  | 2-Ethyl-biphenyl-4-carbonsäure(4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-amid | C28H31N3O2 | 441,58 | 442 |
| 154 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-benzolsulfonyl-benzamid | C26H27N3O4S | 477,59 | 478 |
| 155 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclopentyl-oxy- benzamid | C25H31N3O3 | 421,54 | 422 |
| 156 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-chlor-phenoxy)-3-nitro-benzamid | C26H25ClN4O5 | 508,97 | 509 |
| 157 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-fluor-phenoxy)-benzamid | C26H26FN3O3 | 447,51 | 448 |
| 158 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(4-chlor-phenoxy)-benzamid | C26H26ClN3O3 | 463,97 | 464 |
| 159 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-benzamid | C26H33N3O2 | 419,57 | 420 |

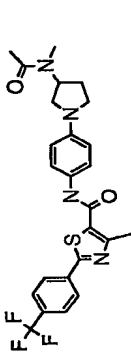
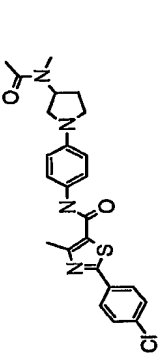
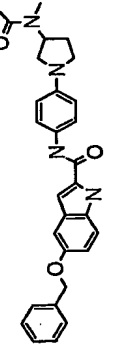
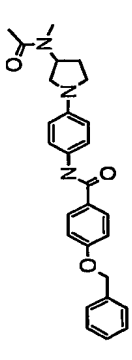
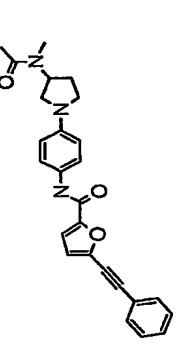
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 160 |  | 1-(4-Nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31N5O4 | 465,56 | 466 |
| 161 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-3-phenoxy-benzamid | C26H27N3O3 | 429,52 | 430 |
| 162 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-propoxy-benzamid | C23H29N3O3 | 395,51 | 396 |
| 163 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(cyclohex-2-enyloxy)-benzamid | C26H31N3O3 | 433,56 | 434 |
| 164 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-(3-methyl-butoxy)-benzamid | C25H33N3O3 | 423,56 | 424 |
| 165 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-isobutoxy-benzamid | C24H31N3O3 | 409,53 | 410 |
| 166 |  | 5-(4-Chlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H24ClN3O3 | 437,93 | 438 |

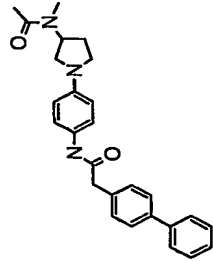
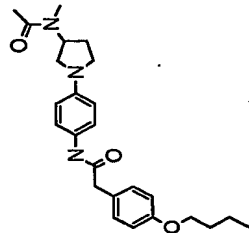
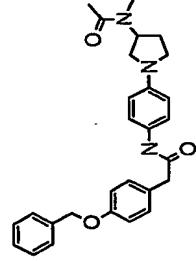
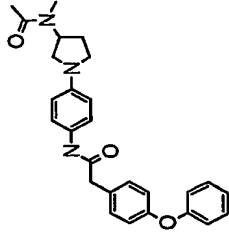
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|--|---------------|--------|-----|
| 167 |  | 5-(4-Methoxy-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H27N3O3S | 449,58 | 450 |
| 168 |  | 5-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H23ClN4O5 | 482,93 | 483 |
| 169 |  | 5-(4-Methyl-2-nitro-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H26N4O5 | 462,51 | 463 |
| 170 |  | 5-(4-Fluor-phenyl)-thiophene-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H24FN3O2S | 437,54 | 438 |
| 171 |  | 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H23Cl2N3O3 | 472,38 | 472 |

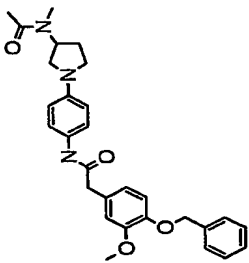
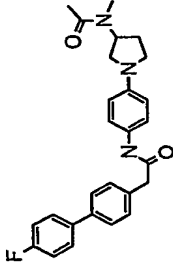
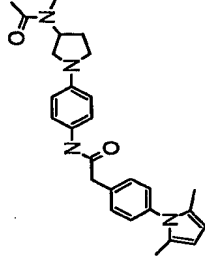
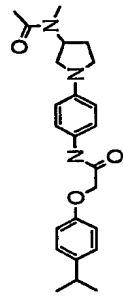
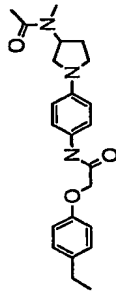
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|--|---|-------------------|--------|-----|
| 172 |  | 4-Methyl-2-(4-(trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H25F3N4O2 S | 502,56 | 503 |
| 173 |  | 2-(4-Chlor-phenyl)-4-methyl-thiazol-5-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C24H25ClN4O2 S | 469,01 | 469 |
| 174 |  | 5-Benzoyloxy-1H-indole-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C29H30N4O3 | 482,59 | 483 |
| 175 |  | N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-benzoyloxy-benzamid | C27H29N3O3 | 443,55 | 444 |
| 176 |  | 5-Phenylethynyl-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H25N3O3 | 427,51 | 428 |

APD62429PC

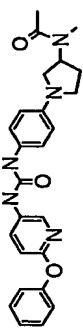
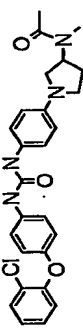
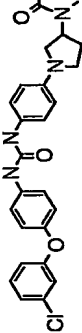
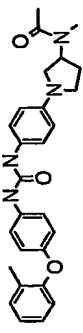
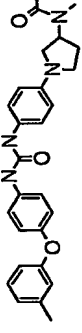
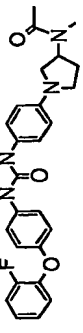
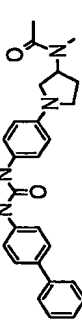
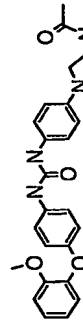
| | | | | | |
|-----|---|--|------------|--------|-----|
| 177 |  | N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-biphenyl-4-yl-acetamid | C27H29N3O2 | 427,55 | 428 |
| 178 |  | N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-butoxy-phenyl)-acetamid | C25H33N3O3 | 423,56 | 424 |
| 179 |  | N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-benzyloxy-phenyl)-acetamid | C28H31N3O3 | 457,58 | 458 |
| 180 |  | N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-(4-phenoxy-phenyl)-acetamid | C27H29N3O3 | 443,55 | 444 |

APD62429PC

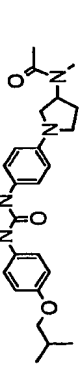
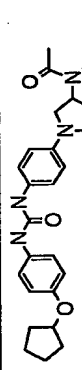
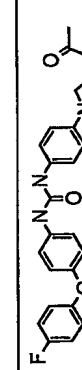
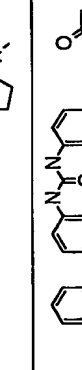

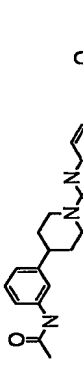
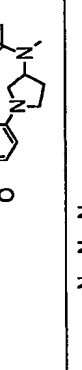
| | | | | | |
|-----|---|---|-------------|--------|-----|
| 181 |  | N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-acetamid | C29H33N3O4 | 487,60 | 488 |
| 182 |  | N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-(4'-fluor-biphenyl-4-yl)-acetamid | C27H28FN3O2 | 445,54 | 446 |
| 183 |  | N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-[4-(2,5-dimethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl]-acetamid | C27H32N4O2 | 444,58 | 445 |
| 184 |  | N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-(4-isopropyl-phenoxy)-acetamid | C24H31N3O3 | 409,53 | 410 |
| 185 |  | N-(4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl)-2-(4-ethyl-phenoxy)-acetamid | C23H29N3O3 | 395,51 | 396 |

APD62429PC

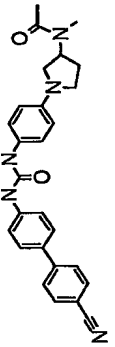
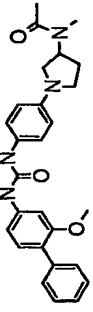
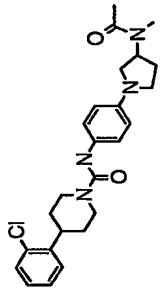
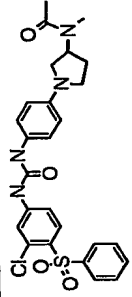
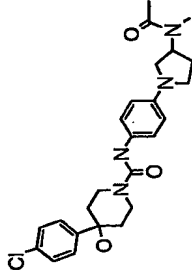
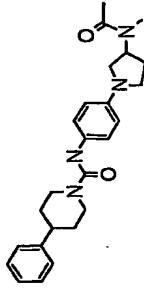
Tabelle 5

| Bsp. No. | Struktur | Name | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|---|--|---|------------------|------|
| 186 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(6-phenoxy-pyridin-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃ | 445,53 | 446 |
| 187 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ | 478,98 | 479 |
| 188 |  | N-[1-(4-{3-[4-(3-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₃ | 478,98 | 479 |
| 189 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-o-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 458,57 | 459 |
| 190 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-m-tolyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 458,57 | 459 |
| 191 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ | 462,53 | 463 |
| 192 |  | N-[1-[4-(3-Biphenyl-4-yl-ureido)-phenyl]-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 428,54 | 429 |
| 193 |  | N-[1-(4-{3-[4-(2-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₄ | 474,56 | 475 |

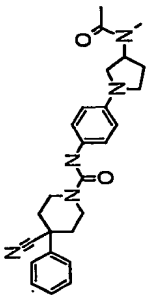
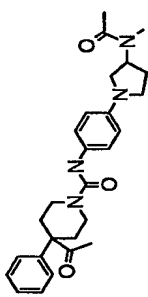
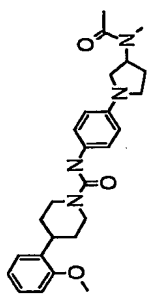
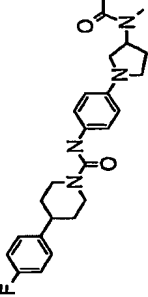
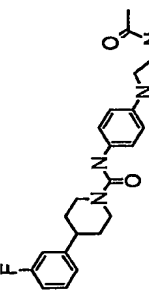
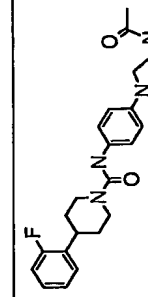
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 194 |  | N-(1-{4-[3-(4-Isobutoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C24H32N4O3 | 424,55 | 425 |
| 195 |  | N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentylloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C25H32N4O3 | 436,56 | 437 |
| 196 |  | N-[1-(4-[3-[4-(4-Fluor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid | C26H27FN4O3 | 462,53 | 463 |
| 197 |  | N-[1-(4-[3-[4-(3-Methoxy-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid | C27H30N4O4 | 474,56 | 475 |
| 198 |  | 4-(3-Acetylamino-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C27H35N5O3 | 477,61 | 478 |
| 199 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C25H27N5O2 | 429,53 | 430 |
| 200 |  | N-(1-{4-[3-(2-Acetylamino-4-phenylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C28H31N5O3S | 517,65 | 518 |

APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|--|---------------|--------|-----|
| 201 |  | N-(1-{4-[3-(4'-Cyano-biphenyl-4-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C27H27N5O2 | 453,55 | 454 |
| 202 |  | N-(1-{4-[3-(2-Methoxy-biphenyl-4-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C27H30N4O3 | 458,57 | 459 |
| 203 |  | 4-(2-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31ClN4O2 | 455,00 | 455 |
| 204 |  | N-(1-{4-[3-(4-Benzolsulfonyl-3-chlor-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C26H27ClN4O4S | 527,05 | 527 |
| 205 |  | 4-(4-Chlor-phenyl)-4-hydroxy-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31ClN4O3 | 471,00 | 471 |
| 206 |  | 4-Phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H32N4O2 | 420,56 | 421 |

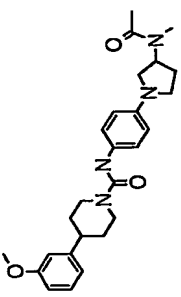
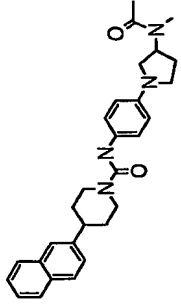
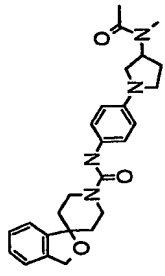
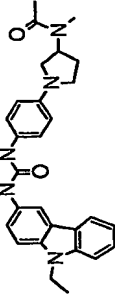
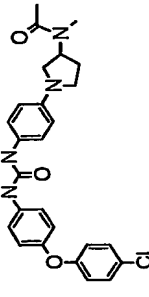
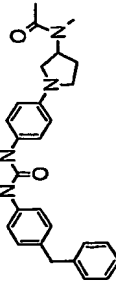
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|--|-------------|--------|-----|
| 207 |  | 4-Cyano-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H31N5O2 | 445,57 | 446 |
| 208 |  | 4-Acetyl-4-phenyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C27H34N4O3 | 462,60 | 463 |
| 209 |  | 4-(2-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O3 | 450,59 | 451 |
| 210 |  | 4-(4-Fluorophenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31FN4O2 | 438,55 | 439 |
| 211 |  | 4-(3-Fluorophenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31FN4O2 | 438,55 | 439 |
| 212 |  | 4-(2-Fluorophenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31FN4O2 | 438,55 | 439 |

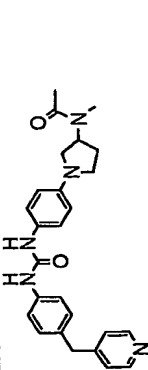
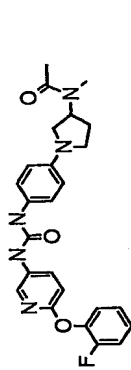
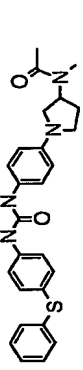
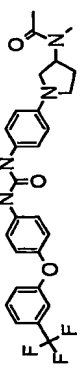
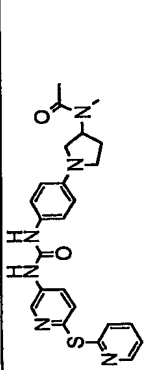
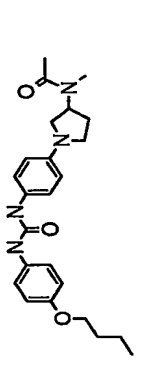
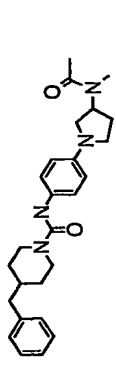
| | | | | | |
|-----|--|---|--------------|--------|-----|
| 213 | | 4-p-Tolyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O2 | 434,59 | 435 |
| 214 | | 4-(4-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H31F3N4O2 | 488,56 | 489 |
| 215 | | 4-(3-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H31F3N4O2 | 488,56 | 489 |
| 216 | | 4-(2-Trifluormethyl-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H31F3N4O2 | 488,56 | 489 |
| 217 | | 4-(4-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O3 | 450,59 | 451 |

APD62429PC

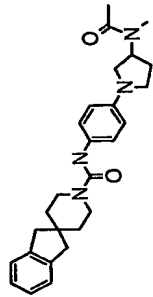
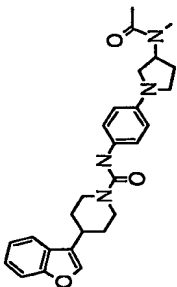
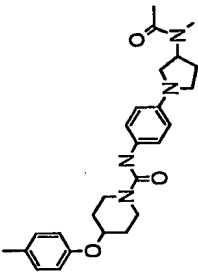
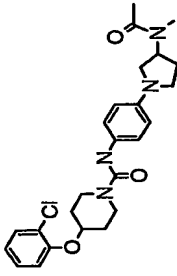
APD62429PC

| | | | | | |
|-----|---|---|--------------|--------|-----|
| 218 |  | 4-(3-Methoxy-phenyl)-piperidin-1-carboxylic acid {3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl}-phenyl}-amid | C26H34N4O3 | 450,59 | 451 |
| 219 |  | 4-Naphthalen-2-yl-piperidin-1-carboxylic acid {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C29H34N4O2 | 470,62 | 471 |
| 220 |  | Benzo[c]-1-Oxa-8-aza-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H32N4O3 | 448,57 | 449 |
| 221 |  | N-(1-{4-[3-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-yl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C28H31N5O2 | 469,59 | 470 |
| 222 |  | N-[1-(4-{3-[4-(4-Chlor-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C26H27ClN4O3 | 478,98 | 479 |
| 223 |  | N-(1-{4-[3-(4-Benzyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid | C27H30N4O2 | 442,57 | 443 |

APD62429PC

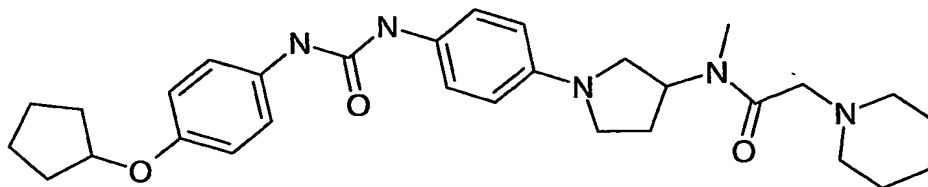
| | | | | | |
|-----|---|--|---------------|--------|-----|
| 224 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-pyridin-4-ylmethyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C28H30F3N5O4 | 443,55 | 444 |
| 225 |  | N-[1-(4-{3-[6-(2-Fluor-phenoxy)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-ureido]-acetamid | C25H26FN5O3 | 463,52 | 464 |
| 226 |  | N-Methyl-N-(1-{4-[3-(4-phenylsulfanyl-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C26H28N4O2S | 460,60 | 461 |
| 227 |  | N-Methyl-N-[1-(4-{3-[4-(3-trifluormethyl-phenoxy)-phenyl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C27H27F3N4O3 | 512,54 | 513 |
| 228 |  | N-Methyl-N-[1-(4-{3-[6-(pyridin-2-ylsulfanyl)-pyrrolidin-3-yl]-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-acetamid | C26H27F3N6O4S | 462,58 | 463 |
| 229 |  | N-(1-{4-[3-(4-Butoxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-ureido]-acetamid | C24H32N4O3 | 424,55 | 425 |
| 230 |  | 4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O2 | 434,59 | 435 |

APD62429PC

| | | | | | |
|-----|--|---|--------------|--------|-----|
| 231 |  | Benzo-8-aza-spiro[4.5]decan-8-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C27H34N4O2 | 446,60 | 447 |
| 232 |  | 4-Benzofuran-3-yl-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C27H32N4O3 | 460,58 | 461 |
| 233 |  | 4-p-Tolyloxy-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C26H34N4O3 | 450,59 | 451 |
| 234 |  | 4-(2-Chlor-phenoxy)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid | C25H31ClN4O3 | 471,00 | 471 |

Beispiel 235

N-(1-{4-[3-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-ureido]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-2-piperidin-1-yl-acetamid



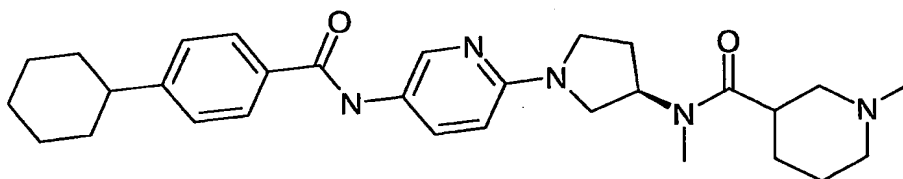
5

Nach Methode E wurde 1-(4-Cyclopentyloxy-phenyl)-3-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-harnstoff mit Piperidin-1-yl-essigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 519,69 (C₃₀H₄₁N₅O₃); MS (ESI): 520 (M+H⁺).

10

Beispiel 236

1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure {(R)-1-[5-(4-cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-amid



15

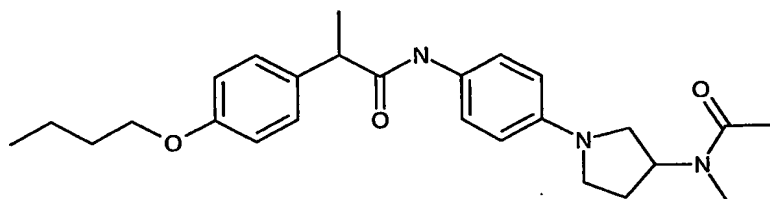
Nach Methode E wurde (R)-4-Cyclohexyl-N-[6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 503,69 (C₃₀H₄₁N₅O₂); MS (ESI): 504 (M+H⁺).

20

Beispiel 237

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-butoxy-phenyl)-propionamid

APD62429PC



Methode H

Zu einer Lösung von N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid (27 mg) in DMF (1 mL) wurden Cäsiumcarbonat (36 mg) und n-Butylbromid (15 mg) zugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand aus Diethylether/Methanol kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 437,59 (C₂₆H₃₅N₃O₃); MS(ESI): 438 (M+H⁺).

10

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid

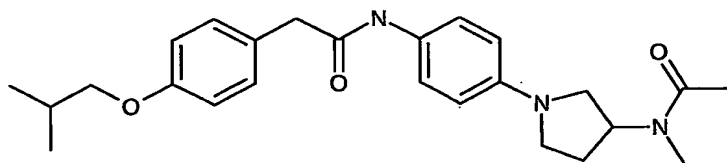
Nach Methode I wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 2-(4-Hydroxyphenyl)-propionsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 381,48 (C₂₂H₂₇N₃O₃); MS(ESI): 382 (M+H⁺).

15

Beispiel 238

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-isobutoxy-phenyl)-acetamid

20



Nach Methode H wurde N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-acetamid mit Isobutylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56 (C₂₅H₃₃N₃O₃); MS(ESI): 424 (M+H⁺).

25

APD62429PC

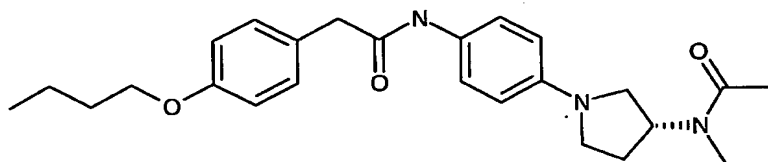
N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-acetamid

Methode I

- 4-Hydroxyphenylessigsäure (305 mg), 1-Hydroxybenzotriazol (300 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (480 mg) in DMF (5 mL) wurden mit N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid (470 mg) für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,45 (C₂₁H₂₅N₃O₃); MS(ESI): 368 (M+H⁺).

Beispiel 239

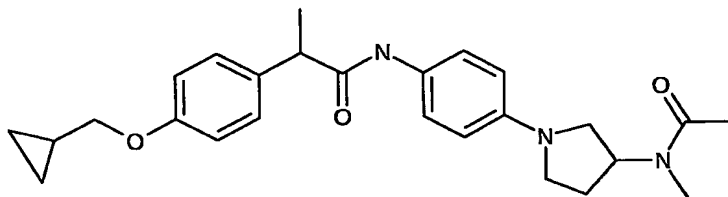
- (R)-N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-butoxy-phenyl)-acetamid



- Nach Methode E wurde (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 4-Butoxyphenylessigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56 (C₂₅H₃₃N₃O₃); MS(ESI): 424 (M+H⁺).

Beispiel 240

- N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-cyclopropylmethoxy-phenyl)-propionamid



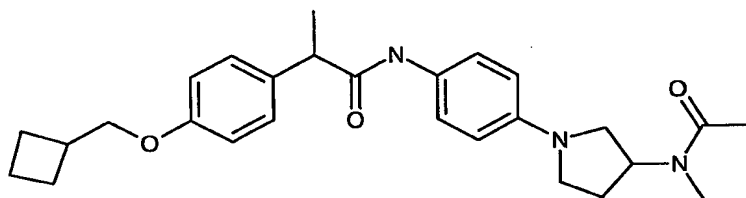
APD62429PC

Nach Methode H wurde N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid mit Brommethylcyclopropan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,57 (C₂₆H₃₃N₃O₃); MS(ESI): 436 (M+H⁺).

5

Beispiel 241

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-cyclobutylmethoxy-phenyl)-propionamid



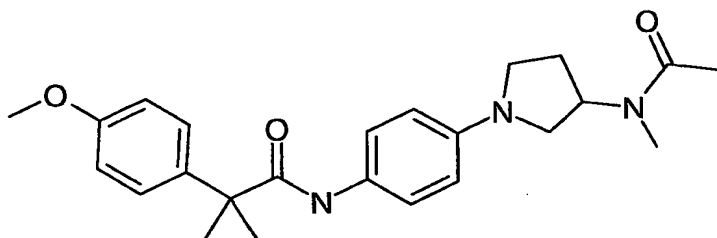
10

Nach Methode H wurde N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-2-(4-hydroxy-phenyl)-propionamid mit Brommethylcyclobutan umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 449,60 (C₂₇H₃₅N₃O₃); MS(ESI): 450 (M+H⁺).

15

Beispiel 242

1-(4-Methoxy-phenyl)-cyclopropanecarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



20

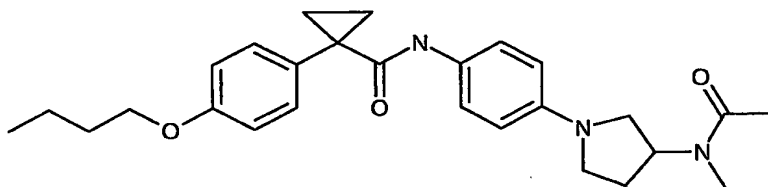
Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 1-(4-Methoxyphenyl)-1-cyclopropanecarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 407,52 (C₂₄H₂₉N₃O₃); MS(ESI): 408 (M+H⁺).

25

APD62429PC

Beispiel 243

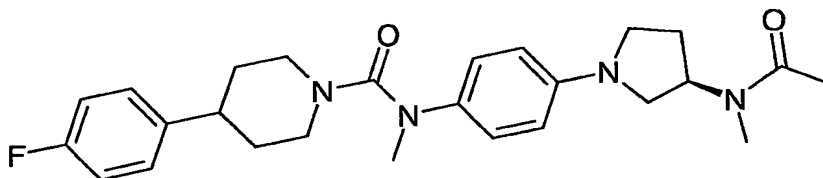
1-(4-Butoxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



- 5 Nach Methode H wurde 1-(4-Hydroxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit n-Butylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 449,60 (C₂₇H₃₅N₃O₃); MS(ESI): 450 (M+H⁺).
- 10 1-(4-Hydroxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid
Zu einer Lösung von 1-(4-Methoxy-phenyl)-cyclopropancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (540 mg) in Dichlormethan (5,5 mL) wurde bei 0°C Bortribromid-Dimethylsulfid (460 mg) zugegeben. Nach 12 Stunden
- 15 Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Wasser versetzt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und durch Chromatographie (Kieselgel, Toluol/Ethanol/Ethylacetat 8:1:1 unter Zusatz von 0,1% Triethylamin) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem
- 20 Molekulargewicht 393,49 (C₂₃H₂₇N₃O₃); MS(ESI): 394 (M+H⁺).

Beispiel 244

- (R)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-N-methyl-amid
- 25



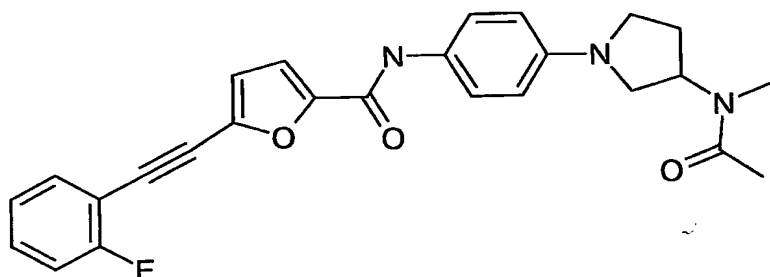
APD62429PC

- Eine Suspension von Natriumhydrid (95%ig in Öl; 0,005 g) in DMF (1 mL) wurde mit (*R*)-4-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (22 mg) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde Iodmethan (0,02 mL) zugesetzt. Nach zwei Stunden wurde die
- 5 Reaktionsmischung vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt und der Rückstand aus Pentan kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 452,58 (C₂₆H₃₃FN₄O₂); MS (ESI): 453 (M+H⁺).

10

Beispiel 245

5-2-[(2-Fluor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



15 Methode J

- Unter inerten Bedingungen wurden zu einer Suspension von Palladium bis(tri-tert.-butylphosphin)dichlorid (3,8 mg) und Kupfer(I)-iodid (0,9 mg) in DMF (0,5 mL) zunächst Diisopropylamin (14,9 mg) und dann eine Lösung von 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid (50,0 mg)
- 20 und 1-Ethinyl-2-fluorbenzol (17,7 mg) in Dioxan (0,5 mL) und DMF (0,2 mL) zugegeben. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat verdünnt, über Kieselgel filtriert, das Filtrat eingeeengt und über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,18 (C₂₆H₂₄FN₃O₃); MS(ESI): 446 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

25

5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

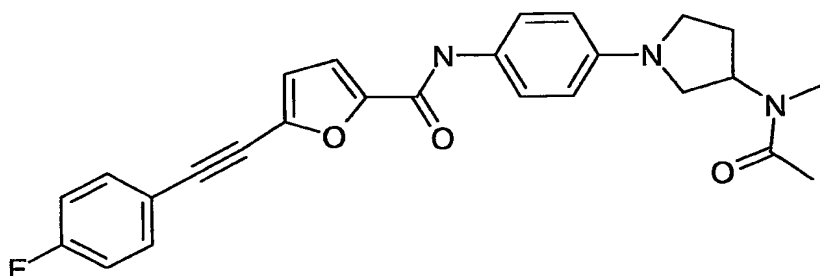
APD62429PC

Nach Methode E wurde N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid mit 5-Brom-2-furancarbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,28 (C₁₈H₂₀BrN₃O₃); MS(ESI): 407 (M+H⁺).

5

Beispiel 246

5-2-[(4-Fluor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

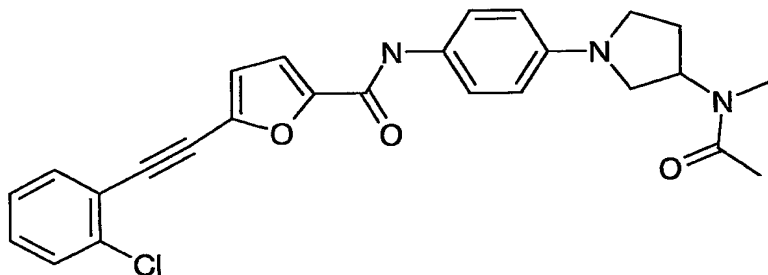


- 10 Nach Methode J wurde 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit 1-Ethinyl-4-fluorbenzol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,18 (C₂₆H₂₄FN₃O₃); MS(ESI): 446 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15

Beispiel 247

5-2-[(2-Chlor-phenyl)-ethinyl]-furan-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



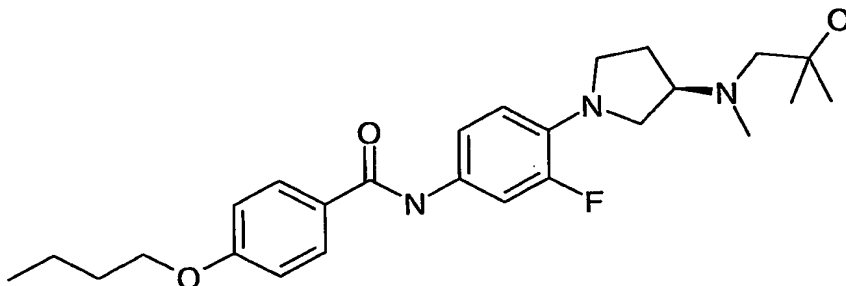
- 20 Nach Methode J wurde 5-Bromfuran-2-carbonsäure{4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid mit 1-Ethinyl-2-chlorbenzol umgesetzt. Man erhielt so

APD62429PC

das Produkt mit dem Molekulargewicht 461,15 (C₂₆H₂₄ClN₃O₃); MS(ESI): 462 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

5 Beispiel 248

R-4-Butoxy-N-(3-fluor-4-{3-[(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-benzamid

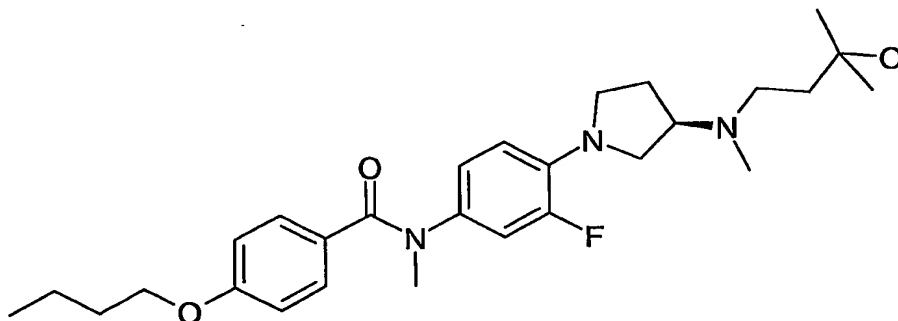


10 Eine Lösung von (R)-4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (0,03 g) und Isobutyleneoxid in Ethanol (5 mL) wurden 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde im Vakuum eingengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,59 (C₂₆H₃₆FN₃O₃); MS (ESI): 458 (M+H⁺).

15

Beispiel 249

R-4-Butoxy-N-(3-fluor-4-{3-[(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-N-methyl-benzamid



20 Eine Lösung von (R)-4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (0,03 g), Triethylamin (0,02 g) und 4-Brom-2-methyl-butan-2-ol (0,03 g)

APD62429PC

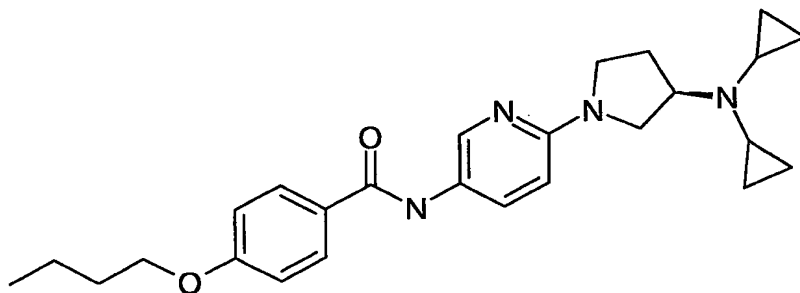
in DMF (2 mL) wurde 16 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugegeben, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,62 (C₂₇H₃₈FN₃O₃); MS (ESI): 472 (M+H⁺).

4-Brom-2-methyl-butan-2-ol

Eine Lösung von 3-Brompropionsäure-ethylester (10 g) in Diethylether (100 mL) wurde bei Raumtemperatur unter Argon mit Methylmagnesiumbromid (3M in Diethylether; 46 mL) versetzt. Hierbei wurde der Ansatz über 20 °C und unter 35 °C gehalten. Nach 2 Stunden wurde die Mischung auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen. Dann wurde mit Diethylether extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt so das gewünschte Produkt.

Beispiel 250

R-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid



20 Methode K

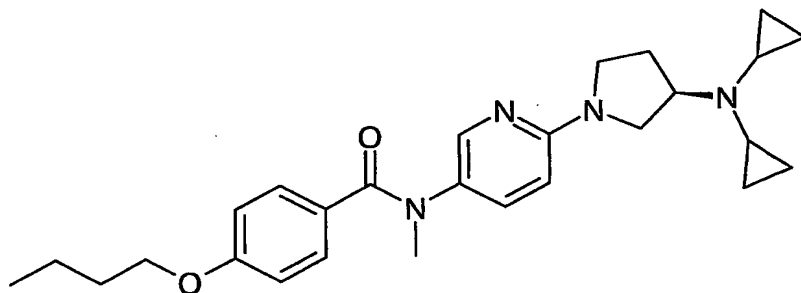
Eine Lösung aus (R)-N-[6-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4-butoxybenzamid (0,065 g) in Methanol (2 mL) wurde mit Eisessig (0,11 mL), und [(1-ethoxycyclopropyl)-oxy]-trimethylsilan (0,19 g) versetzt. Anschließend wurde Natriumcyanoborhydrid (0,051 g) zugegeben und 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Mischung filtriert, konzentriert, in Dichlormethan aufgenommen, mit Natriumhydroxid (2N; 20 mL) und Natriumchloridlösung (20 mL) gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand

APD62429PC

wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,59 (C₂₆H₃₄N₄O₂); MS (ESI): 435 (M+H⁺).

5 Beispiel 251

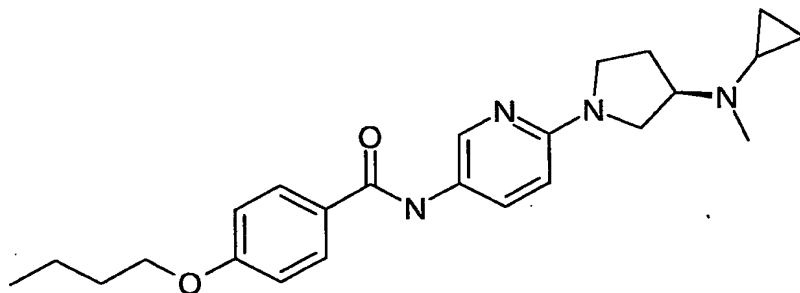
R-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-N-methylbenzamid



10 Nach Methode F wurde (R)-4-Butoxy-N-[6-(3-dicyclopropylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid methyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 448,61 (C₂₇H₃₆N₄O₂); MS (ESI): 449 (M+H⁺).

Beispiel 252

15 R-4-Butoxy-N-{6-[3-(cyclopropyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-3-yl}-benzamid

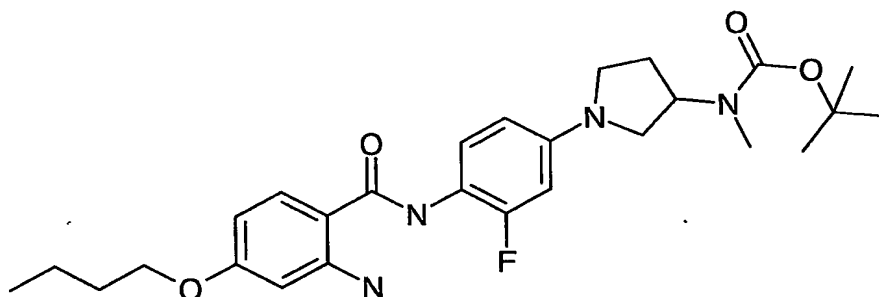


20 Nach Methode K wurde (R)-4-Butoxy-N-[6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-benzamid cyclopropyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 408,551 (C₂₄H₃₂N₄O₂); MS (ESI): 409 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 253

{1-[4-(2-Amino-4-butoxy-benzoylamino)-3-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester

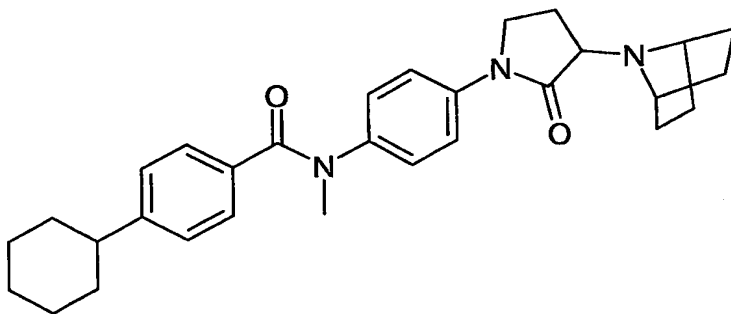


- 5 Nach Methode E wurde [1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 4-Butoxy-2-nitro-benzoesäure umgesetzt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 500,62 (C₂₇H₃₇FN₄O₄); MS (ESI): 501 (M+H⁺).
- 10 4-Butoxy-2-nitro-benzoesäure
Eine Lösung aus 4-Fluor-2-nitro-benzoesäure (1,81 g) in Butanol (20 mL) wurde mit Schwefelsäure (3 mL) versetzt und 4 Stunden bei 110 °C gerührt. Es wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugefügt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat Lösung (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im
- 15 Vakuum eingeeengt. Der Rückstand (2,2 g) wurde bei -10 °C zu einer Natriumbutoxyat Lösung, hergestellt aus Butanol (20 mL) und Natriumhydrid (2,18 g) bei -10 °C, unter Argon zugetropft und anschließend 20 Stunden gerührt. Es wurde Ethylacetat (100 mL) hinzugegeben, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand
- 20 wurde mit präparativer HPLC gereinigt. Der 4-Butoxy-2-nitro-benzoesäurebutylester wurde bei Raumtemperatur über 3 Stunden mit Natriumhydroxid (5N; 100 mL) in Ethanol verseift. Es wurde mit Salzsäure (10N; 100 mL) sauer gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt so das Produkt mit
- 25 dem Molekulargewicht 239,23 (C₁₁H₁₃NO₅); MS (ESI): 240 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 254

N-{4-[3-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid



5 Methode L

Eine Mischung von N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (100 mg), Kaliumcarbonat (60 mg), 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan (44 mg) und DMF (2 mL) wurde für 6 Stunden bei 50°C gehalten. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,65 (C₃₀H₃₇N₃O₂); MS (ESI): 472 (M+H⁺).

N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid
15 N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (3,0 g) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (0,95 g) versetzt und bei 0°C 2-Brom-4-chlorbutyrylbromid (2,9 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde eine Lösung von Natriumhydroxid (0,85 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung 6 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Danach wurde die gleiche Menge
20 Natronlauge zugesetzt und weitere 48 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Heptan 1:2) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 455,40 (C₂₄H₂₇BrN₂O₂);
25 MS (ESI): 456 (M+H⁺).

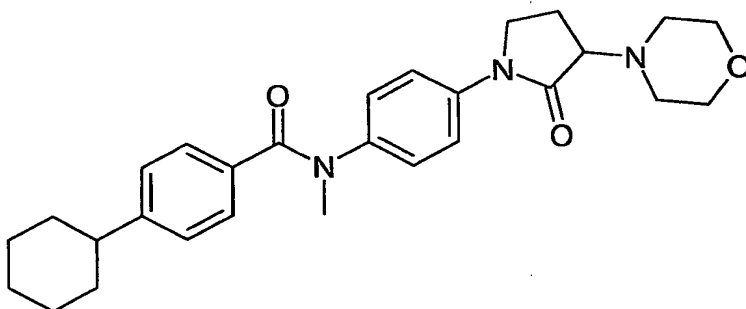
N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

APD62429PC

- 4-Cyclohexylcarbonsäure (5,0 g) und 4-Nitrophenylisocyanat (4,0 g) wurden in Toluol (150 mL) für 3 Stunden gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diethylether gewaschen. Das erhaltene Amid wurde nach Methode F methyliert und nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 308,43 (C₂₀H₂₄N₂O); MS (ESI): 309 (M+H⁺).

Beispiel 255

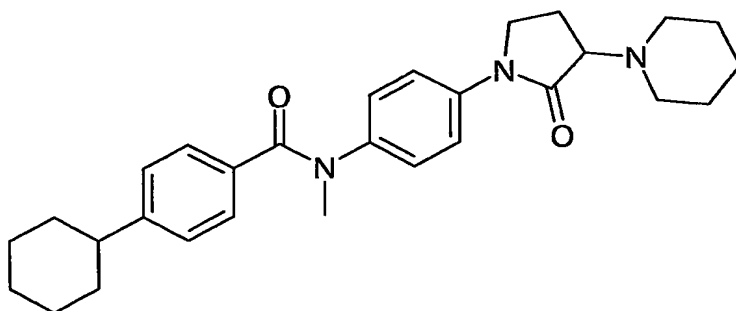
- 4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-morpholin-4-yl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



- Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Morpholin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 461,61 (C₂₈H₃₅N₃O₃); MS (ESI): 462 (M+H⁺).

Beispiel 256

- 4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(2-oxo-3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



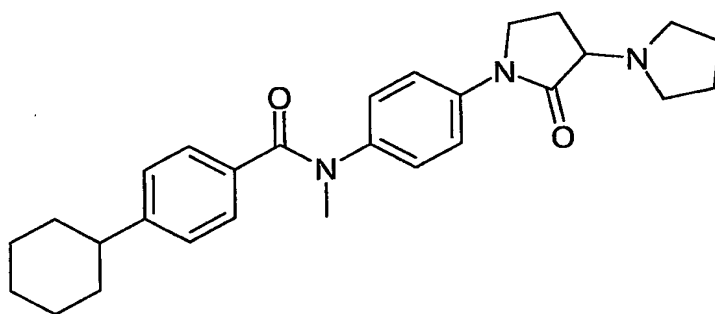
APD62429PC

Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Piperidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 459,64 (C₂₉H₃₇N₃O₂); MS (ESI): 460 (M+H⁺).

5

Beispiel 257

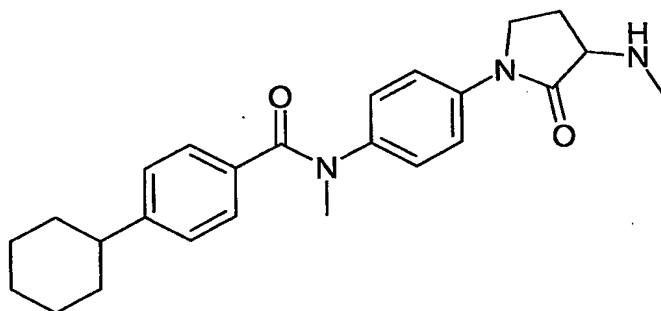
4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(2'-oxo-[1,3'']bipyrrolidinyl-1'-yl)-phenyl]-benzamid



10 Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Pyrrolidin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,61 (C₂₈H₃₅N₃O₂); MS (ESI): 446 (M+H⁺).

Beispiel 258

15 4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

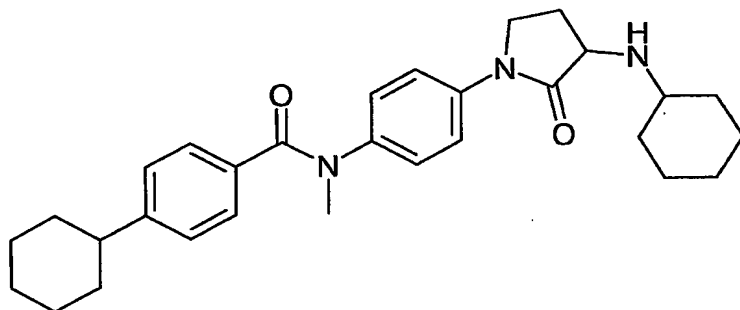


20 Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Methylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); MS (ESI): 406 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 259

4-Cyclohexyl-N-[4-(3-cyclohexylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-N-methyl-
benzamid

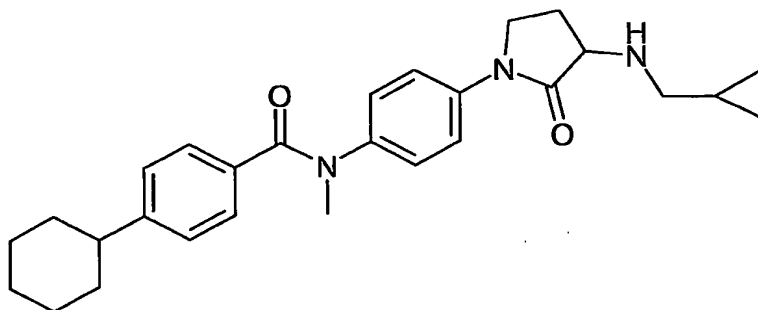


Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Cyclohexylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 473,66 (C₃₀H₃₉N₃O₂); MS (ESI): 474 (M+H⁺).

10

Beispiel 260

4-Cyclohexyl-N-[4-[3-(cyclopropylmethyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-N-methyl-benzamid



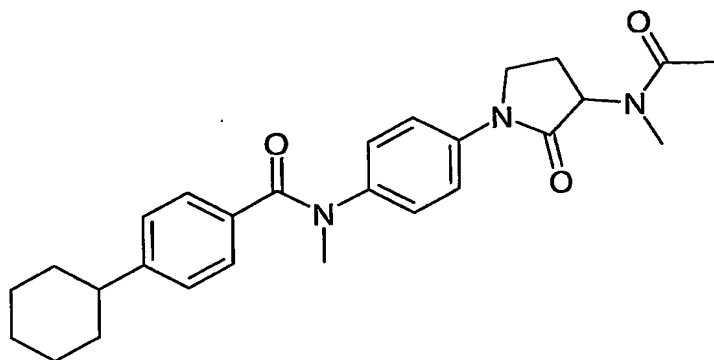
15

Nach Methode L wurde N-[4-(3-Brom-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid mit Cyclopropylmethylamin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 445,61 (C₂₈H₃₅N₃O₂); MS (ESI): 446 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 261

N-{4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid



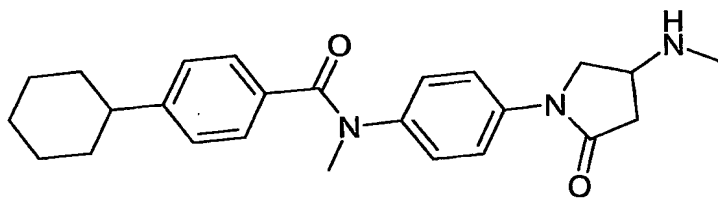
5

4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (52 mg) wurde mit Pyridin (0.5 mL) und Acetanhydrid (130 mg) versetzt und nach 3 Stunden flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 447,58 (C₂₇H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 448 (M+H⁺).

10

Beispiel 262

4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(4-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



15 1-{4-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-phenyl}-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure (1,5 g) wurde mit tert-Butanol (8 mL), Triethylamin (350 mg) und schliesslich mit Diphenylphosphorylazid (1,18 g) versetzt und für 48 Stunden auf 95°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat
20 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode G weiter

APD62429PC

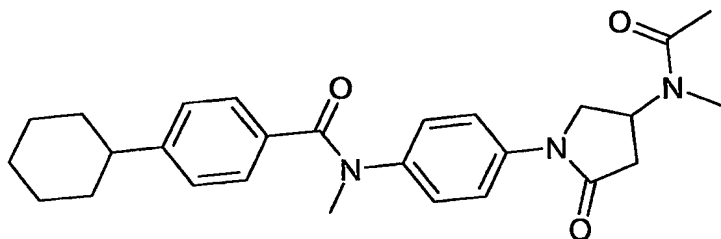
umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 405,54 (C₂₅H₃₁N₃O₂); MS (ESI): 406 (M+H⁺).

1-{4-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-phenyl}-5-oxo-pyrrolidin-3-carbonsäure

N-(4-Amino-phenyl)-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid (3,0 g) wurde mit Itaconsäure (1,27 g) für 3 Stunden auf 100 °C erwärmt. Die Reinigung erfolgte durch Filtration über Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat/Methanol 5:1). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,51 (C₂₅H₂₈N₂O₄); MS (ESI): 421 (M+H⁺).

Beispiel 263

N-{4-[4-(Acetyl-methyl-amino)-2-oxo-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-4-cyclohexyl-N-methyl-benzamid

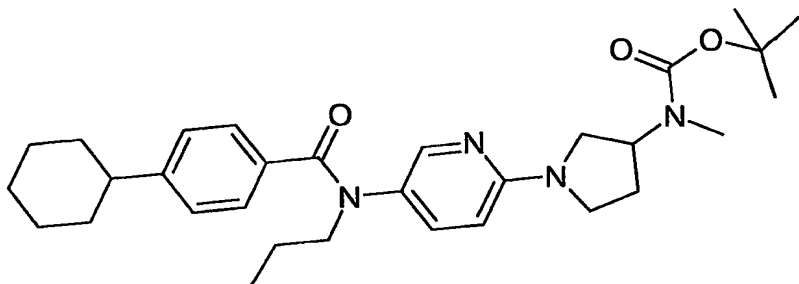


4-Cyclohexyl-N-methyl-N-[4-(4-methylamino-2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (101 mg) wurde mit Pyridin (20mg) und Acetanhydrid (25 mg) versetzt und nach 3 Stunden flüchtige Anteile im Vakuum entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 447,58 (C₂₇H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 448 (M+H⁺).

Beispiel 264

APD62429PC

(1-[5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-propyl-amino]-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



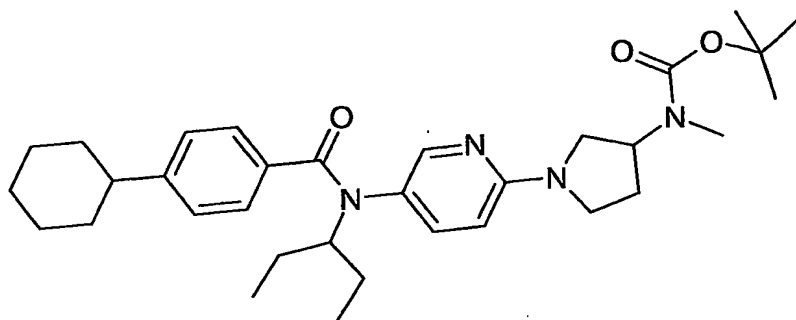
Methode F-a

- 5 {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester (50 mg), Cäsiumcarbonat (249 mg), Kaliumiodid (17 mg), N-Methylpyrrolidon (1,5 mL) und Propyliodid (40 mg) wurden für 5 Stunden bei 60°C gerührt. War der Umsatz unvollständig wurde auf 100°C erhitzt, weiteres Propyliodid (40 mg) zugegeben und für 12 Stunden auf 140°C erhitzt. Das
- 10 Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Chromabond XTR getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 520,72 (C₃₁H₄₄N₄O₃); MS (ESI): 521 (M+H⁺).

15

Beispiel 265

(1-[5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-(1-ethyl-propyl)-amino]-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



20

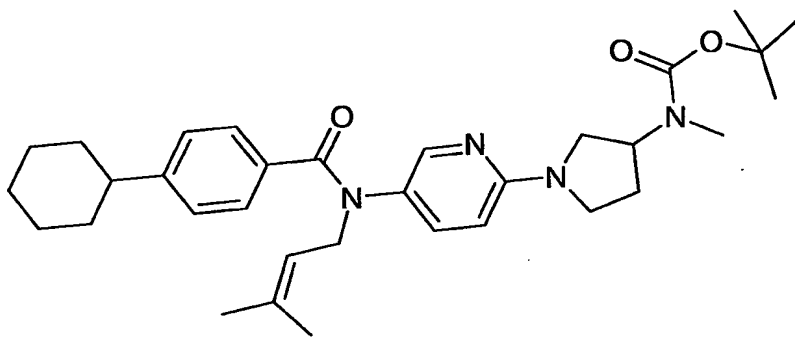
APD62429PC

Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 2-Ethylbutylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 548,78 (C₃₃H₄₈N₄O₃); MS (ESI): 549 (M+H⁺).

5

Beispiel 266

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-(3-methyl-but-2-enyl)-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



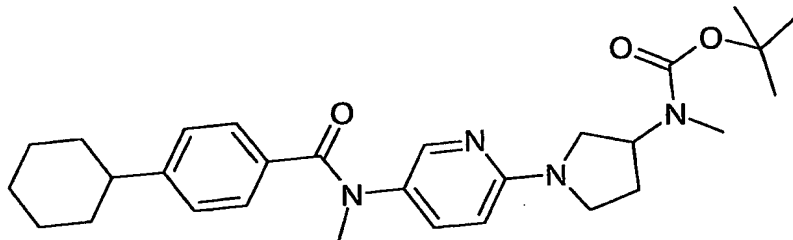
10

Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit 3-Methyl-2-butenylbromid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 546,76 (C₃₃H₄₆N₄O₃); MS (ESI): 547 (M+H⁺).

15

Beispiel 267

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester



20

APD62429PC

Nach Methode F-a wurde {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester mit Methyljodid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 492,67 (C₂₉H₄₀N₄O₃); MS (ESI): 493 (M+H⁺).

- 5 Weiter wurden nach Methode F-a aus {1-[5-(4-Cyclohexyl-benzoylamino)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbaminsäure tert-butylester und dem entsprechenden Alkylierungsmittel folgende Verbindungen erhalten:

(1-{5-[sec-Butyl-(4-cyclohexyl-benzoyl)-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

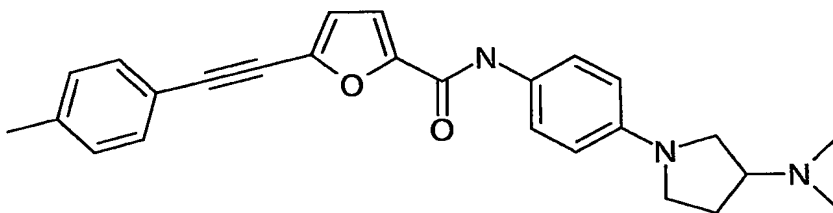
- 10 (1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-isopropyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

(1-{5-[(4-Cyclohexyl-benzoyl)-prop-2-ynyl-amino]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-butylester

15

Beispiel 268

5-p-Tolylethynyl-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



20

- Unter Argon wurden zu 3,8 mg Pd(tBu)₂Cl₂ und 0,95 mg CuI in 0,2 mL DMF 0,042 mL Diisopropylamin gegeben. Anschließend wurden eine Lösung aus 94,6 mg 5-Brom-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid in 0,3 mL DMF und eine Lösung aus 4-Ethynyltoluol in 0,3 mL DMF zugetropft. Die
- 25

APD62429PC

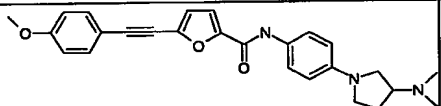
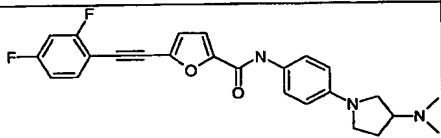
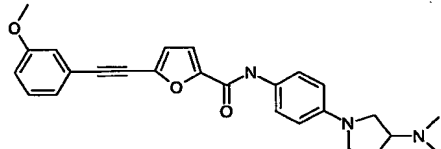
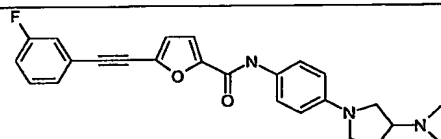
Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 413,52; MS (ESI): 414 wurde als Hydrotrifluoracetat erhalten.

5

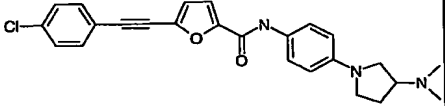
5-Brom-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid
Nach Methode E wurde [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin mit 5-Brom-2-furancarbonsäure umgesetzt. Es wurde das Produkt mit einem Molekulargewicht von 378,27 (C₁₇H₂₀BrN₃O₂); MS (ESI): 379 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat erhalten.

10

Analog wurden die Beispiele 269-273 dargestellt:

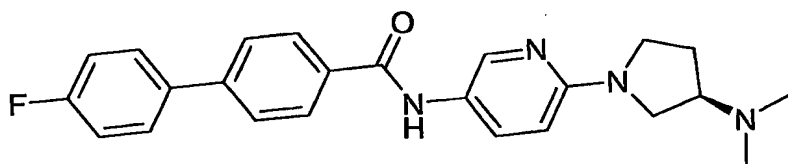
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|---|--|------------------|------------------|
| 269 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 429,21 | 430 |
| 270 |  | C ₂₅ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₂ | 435,18 | 436 |
| 271 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 429,21 | 430 |
| 272 |  | C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₂ | 417,19 | 418 |

APD62429PC

| | | | | |
|-----|---|---|--------|-----|
| 273 |  | C ₂₅ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 433,16 | 434 |
|-----|---|---|--------|-----|

Beispiel 274

(R)-4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid



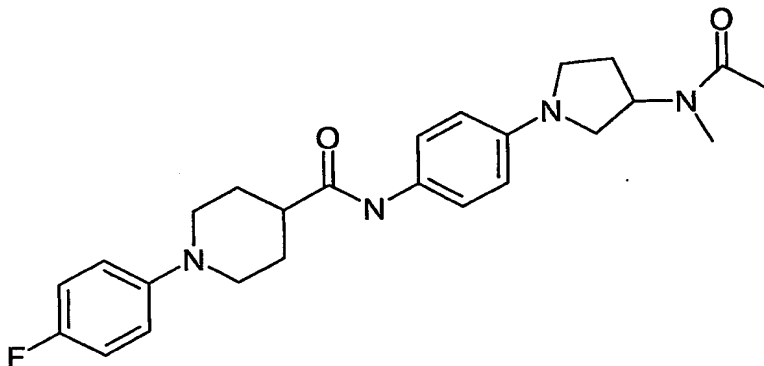
Methode M

(R)-4'-Fluor-biphenyl-4-carbonsäure [6-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid (390 mg) gelöst in Ameisensäure (230 mg) wurde mit Formaldehydlösung (37% aq.; 0.4 mL) versetzt und die Mischung für 3 Stunden auf 80°C erwärmt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde eingeeengt und zwischen Ethylacetat und einer gesättigten Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,49 (C₂₄H₂₅FN₄O); MS (ESI): 405 (M+H⁺).

Beispiel 275

1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

APD62429PC



Methode E-a

Eine Mischung aus 0,048 g 1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure und 0,5 mL SOCl_2 und einem Tropfen DMF wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

- 5 Anschließend wurde das überschüssige SOCl_2 im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 0,4 mL DMF gelöst und mit 0,033 mL Triethylamin und 0,048 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung abfiltriert und über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem
- 10 Molekulargewicht 438,20 ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_2$); MS (ESI): 439 ($\text{M}+\text{H}^+$) als Hydrotrifluoracetat.

1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure

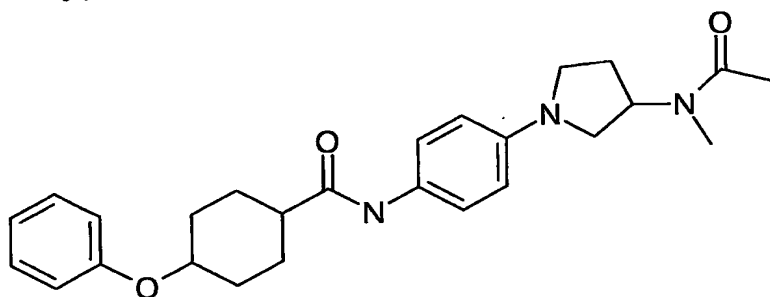
- In einem ausgeheizten und mit Argon gespülten Kolben wurden 0,875 g 4-Bromfluorbenzol, 0,016 g $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 0,022 g 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl und 2,28 g Cäsiumcarbonat gegeben und mit
- 15 0,943 g 4-Piperidincarbonsäureethylester in 5 mL entgastem Toluol versetzt. Die Lösung wurde über Nacht auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat/ Wasser
- 20 aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 10% NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt.
- Zu einer Lösung aus 1,1 g 1-(4-Fluor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäureethylester in 100 mL Methanol wurden 4,4 mL einer 2N Kaliumhydroxidlösung gegeben. Es
- 25 wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit 5%

APD62429PC

Salzsäure ein pH-Wert von 6 eingestellt und die Lösung im Vakuum eingengt.
Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt.

5 Beispiel 276

4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid



10 Eine Lösung aus 0,106 g 4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure und 0,113 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid in 9 mL DMF wurde bei 0°C mit 0,251 g PyBOP und 0,135 mL Triethylamin versetzt. Nach 10 Minuten ließ man die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührte über Nacht bei dieser Temperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wurde mit 15 10% Zitronensäure und 10% NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 435,25 (C₂₆H₃₃N₃O₃), MS: 436 (M+H⁺).

20 4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäure

Zu einer Lösung aus 0,522 g 4-Hydroxycyclohexancarbonsäureethylester in 5,0 mL Pyridin wurden 0,63 g p-Toluolsulfonylchlorid gegeben. Die Reaktion wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingengt. Der erhaltene Feststoff wurde in Wasser und Ethylacetat 25 aufgenommen und die organische Phase dreimal mit 2 N Salzsäure und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über

APD62429PC

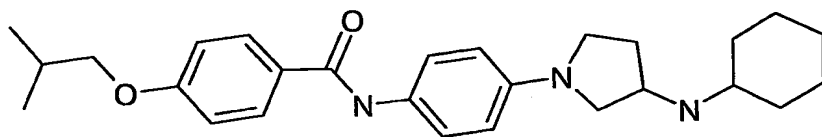
Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Produkt wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Das erhaltene Produkt (0,55 g) wurde in 11,2 mL DMF gelöst, mit 0,159 g Phenol und 0,549 g Cäsiumcarbonat versetzt. Dann wurde die Lösung 6 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung im Vakuum eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Eluent: Ethylacetat / n-Heptan 1:1). Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 248,32 (C₁₅H₂₀O₃), MS: 249 (M+H⁺).

Zu einer Lösung aus 0,12 g 4-Phenoxy-cyclohexancarbonsäureethylester in 8 mL WASSER/THF (1:1) wurden 0,06 mL 2 N Kaliumhydroxidlösung gegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden auf 60 °C erwärmt. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat und 10% Zitronensäure versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die erhaltene Verbindung wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Beispiel 277

N-[4-(3-Cyclohexylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-isobutoxy-benzamid



Methode N

(4-Isobutoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (50 mg) in Methanol (2 mL) wurde mit Aminocyclohexan (28 mg) und Eisessig (10 mg) versetzt und eine Lösung von Natriumcyanoborhydrid (1M in Toluol; 0,17 mL) zugegeben. Nach 8 Stunden wurde die Reaktionslösung eingeengt und zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 435,61 (C₂₇H₃₇N₃O₂); MS (ESI): 436 (M+H⁺).

APD62429PC

4-Isobutoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

Nach Methode E-a wurde 4-Isobutoxybenzoesäure mit 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-phenylamin umgesetzt. Das erhaltene Amid (0,25 g) in Aceton (10 mL) wurde mit para-Toluolsulfonsäure (Monohydrat, 109 mg) versetzt und die
5 Mischung für 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Triethylamin (0,5 mL) wurde die Mischung mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 352,44 (C₂₁H₂₄N₂O₃); MS (ESI): 353 (M+H⁺).

10 Auf analoge Weise wurde unter Verwendung von 4-Butoxybenzoesäure 4-Butoxy-N-[4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid erhalten. Ebenso wurde aus 4-Butoxybenzoesäure und 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenylamin zunächst 4-Butoxy-N-[4-(1,4-dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid erhalten, das nach Methylierung nach Methode F und Behandeln mit
15 para-Toluolsulfonsäure, wie oben beschrieben, 4-Butoxy-N-[3-fluor-4-(3-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid ergab.

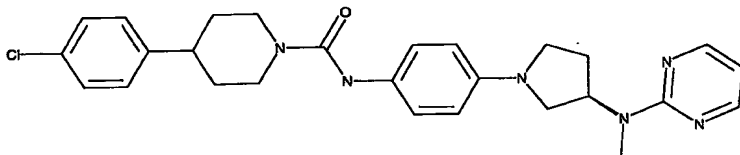
4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-phenylamin

Eine Lösung von 1-Benzyl-3-pyrrolidinon (5.0 g) in Dichlormethan (30 mL) und
20 Etyhlenglykol (2,67 g) wurde langsam mit Trimethylchlorsilan (9.3 g) versetzt. Nach 18 Stunden wurde das Gemisch in Natronlauge (1N) gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methanol (30 mL) gelöst und Ammoniumformiat (5.2 g) sowie Palladiumhydroxid (10% auf Kohle, 300 mg) zugegeben. Die
25 Mischung wurde für 8 Stunden am Rückfluss gekocht, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt. Schliesslich wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 220,27 (C₁₂H₁₆N₂O₂); MS (ESI): 221 (M+H⁺). Analog wurde 4-(1,4-Dioxa-7-aza-spiro[4.4]non-7-yl)-3-fluor-phenylamin unter
30 Verwendung von 3,4-Difluornitrobenzol erhalten.

APD62429PC

Beispiel 278

(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure {4-[3-(methyl-pyrimidin-2-yl-
5 amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

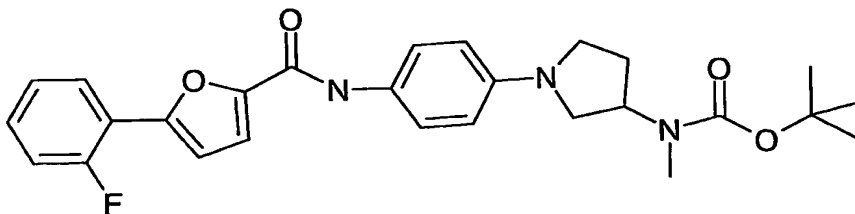


(R)-4-(4-Chlor-phenyl)-piperidin-1-carbonsäure [4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-
phenyl]-amid (100 mg) wurde in N-Methylpyrrolidon (3 mL) mit Kaliumcarbonat
(100 mg) und 2-Brompyrimidin (50 mg) für 4 Stunden bei 100°C umgesetzt. Dann
10 wurde die Reaktionslösung zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die
organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das
Rohprodukt wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt
mit dem Molekulargewicht 491,04 (C₂₇H₃₁ClN₆O); MS (ESI): 491 (M+H⁺).

15

Beispiel 279

[1-(4-[[5-(2-Fluor-phenyl)-furan-2-carbonyl]-amino]-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-
carbaminsäure-tert-butylester



20

Methode O

In einem 10 mL Zwei-Hals-Kolben wurde zu einer Lösung aus (1-{4-[(5-Brom-
furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure tert-
butylester (252 mg) in entgastem Toluol (4 mL) unter Argon

APD62429PC

- Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (20 mg) gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit einer Lösung von 2-Fluorbenzolboronsäure (73 mg in 1 mL Ethanol) und 0,35 mL 2M Natriumcarbonatlösung versetzt und der Ansatz 24 Stunden bei 100 °C gerührt.
- 5 Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (5 mL) und Ethylacetat (5ml) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase 2x mit Ethylacetat (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden eingeeengt und der Rückstand durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt das gewünschte Produkt mit dem Molekulargewicht 479,56 (C₂₇H₃₀FN₃O₄); MS
- 10 (ESI): 480 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat. Alternativ kann als Base Cäsiumcarbonat verwendet und die Reaktion in einer Mikrowellenapparatur für 3 Minuten auf 150°C erwärmt werden.

- (1-{4-[(5-Brom-furan-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester
- 15 Nach Methode E wurde 5-Brom-furan-2-carbonsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 464,36 (C₂₁H₂₆BrN₃O₄); MS (ESI): 464 (M+H⁺).

- 20 Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

5-Brom-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

(1-{4-[(5-Brom-thiophen-2-carbonyl)-amino]-phenyl}-pyrrolidin-3-yl)-methyl-carbaminsäure-tert-butylester

2-Brom-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

- 25 4-Iod-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

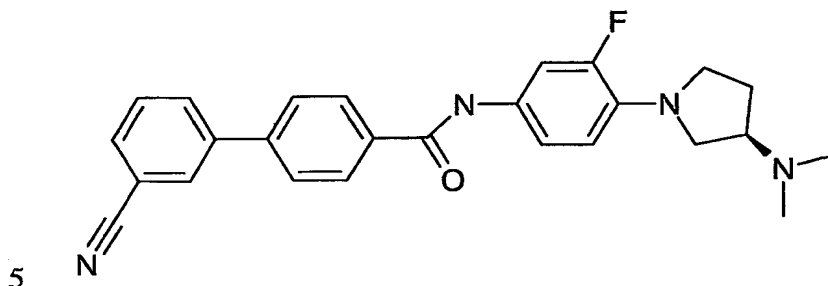
(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-iod-benzamid

4-Brom-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-fluor-benzamid

APD62429PC

Beispiel 280

(3R)-3'-Cyano-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-amid



Methode O-b

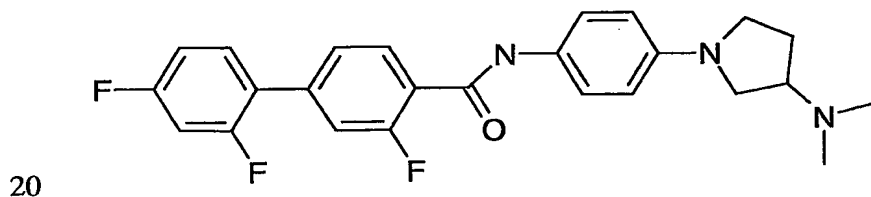
Zu einer Lösung aus 0,022 g (R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-iod-benzamid in 0,45 mL entgastem DMF wurden 0,002 mg Pd(PPh₃)₄ gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 0,035 mL Wasser, 0,021 g K₃PO₄ und 0,008 g 3-Cyanophenylboronsäure versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht auf 80 °C erhitzt. Danach wurde die Lösung abfiltriert und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 428,20 (C₂₆H₂₅FIN₄O); MS (ESI): 429 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

10

15

Beispiel 281

3,2',4'-Trifluor-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Nach Methode O-b wurde 1-Brom-2,4-difluorbenzol mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid umgesetzt. Man erhielt so

APD62429PC

das Produkt mit dem Molekulargewicht 439,19 (C₂₅H₂₄F₃N₃O); MS (ESI): 440 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat

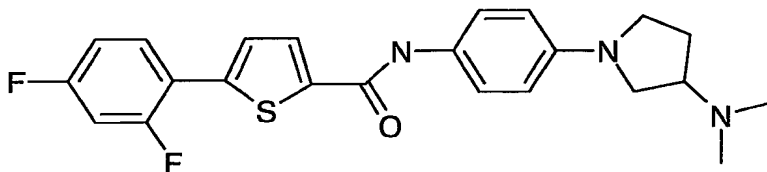
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid

- 5 Nach Methode E-b wurde 4-Carboxy-3-fluorphenylboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 371,18 (C₁₉H₂₃BFN₃O₃); MS (ESI): 372 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

10

Beispiel 282

5-(2,4-Difluor-phenyl)-thiophen-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



- 15 Nach Methode O-b wurde 1-Brom-2,4-difluorbenzol mit 2-Boronsäure-thiophen-5-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 427,52 (C₂₃H₂₃F₂N₃OS); MS (ESI): 428 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

- 20 2-Boronsäure-thiophen-5-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

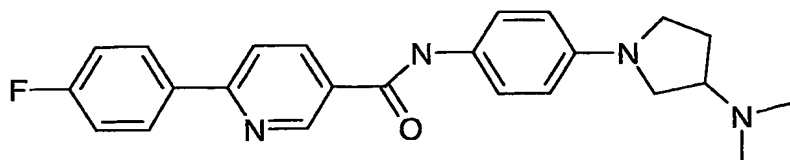
Nach Methode E-b wurde 5-Carboxy-2-thiophenboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 359,15 (C₁₇H₂₂BN₃O₃S); MS (ESI): 360 (M+H⁺) als

- 25 Hydrotrifluoracetat.

APD62429PC

Beispiel 283

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(4-fluor-phenyl)-nicotinamid



- 5 [Trifluor-methansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester wurde mit 4-Fluorbenzolboronsäure unter den Bedingungen von Methode O-b umgesetzt. (Erhitzt wurde 15 Minuten in einer Mikrowellenapparatur bei 140 °C). Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,20 (C₂₄H₂₅FN₄O); MS (ESI): 405 (M+H⁺) als
- 10 Hydrotrifluoracetat.

[Trifluor-methansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester

- Eine Lösung aus 0,084 mL LDA-Lösung (2M) in 0,4 mL DME wurde bei 0°C mit
- 15 einer Suspension aus 0,05 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid in 0,4 mL DME versetzt. Es wurde 2 Stunden bei 0°C nachgerührt. Anschließend versetzte man die Mischung mit einer Lösung aus 0,055 g N-Phenyltrifluormethansulfonimid in 0,2 mL DME. Man ließ die Reaktionslösung auf Raumtemperatur kommen und erhitze 3 Stunden auf 80 °C.
- 20 Nach dem Abkühlen wurde die Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat /Wasser aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt.

25

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid

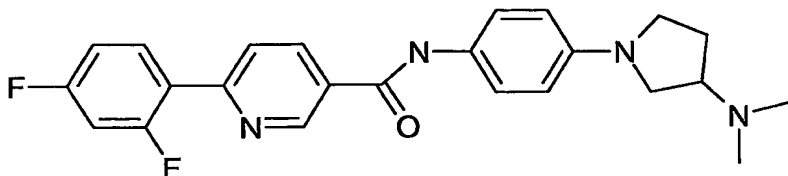
Nach Methode E-b wurde 6-Hydroxynicotinsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem

APD62429PC

Molekulargewicht 326,17 (C₁₈H₂₂N₄O₂); MS (ESI): 327 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

5 Beispiel 284

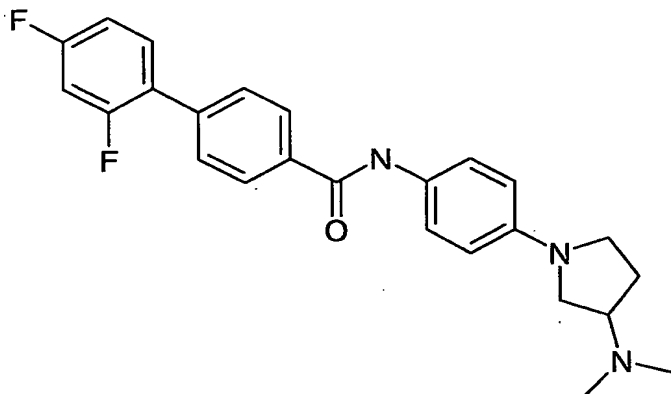
N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(2,4-difluor-phenyl)-nicotinamid



- 10 Nach Methode O-b wurde 2,4-Difluorphenylboronsäure mit [Trifluor-methansulfonsäure 5-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-pyridin-2-yl ester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 422,00 (C₂₄H₂₄F₂N₄O); MS (ESI): 423 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15 Beispiel 285

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



- 20 Nach Methode E-a wurde 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit

APD62429PC

dem Molekulargewicht 421,20 (C₂₅H₂₅F₂N₃O); MS (ESI): 422 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat

2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure

5 Methode P

Zu einer Lösung aus 0,051 g 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäureethylester in 1 mL THF/WASSER (1:1) wurden 0,098 mL 1 N Lithiumhydroxidlösung gegeben, es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Mit 5 % Salzsäure wurde die Lösung neutral gestellt, im Vakuum eingeengt und der Rückstand über präparative

10 HPLC gereinigt.

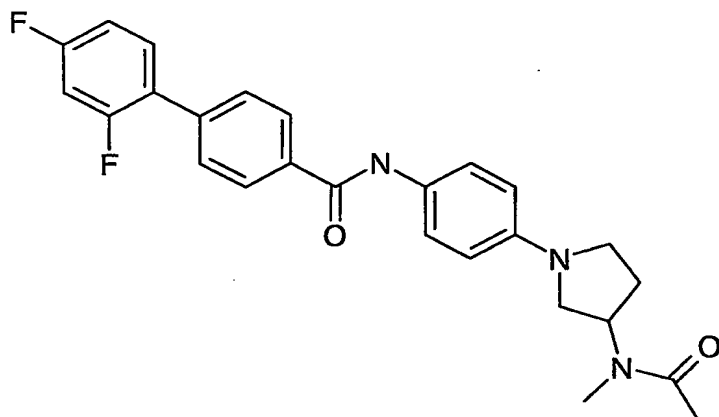
2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung aus 0,091 g 4-Iodobenzoesäureethylester in 0,96 mL entgastem Toluol wurden 0,009 g Pd(PPh₃)₄ gegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit einer Lösung aus 0,047 g 2,4-Difluorphenylboronsäure in 0,114 mL Ethanol und 0,201 mL einer 2N Na₂CO₃-Lösung versetzt. Die Lösung wurde über Nacht auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Wasser / Ethylacetat versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und über präparative HPLC gereinigt.

Beispiel 286

25 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure {4-[3-(acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl}-amid

APD62429PC



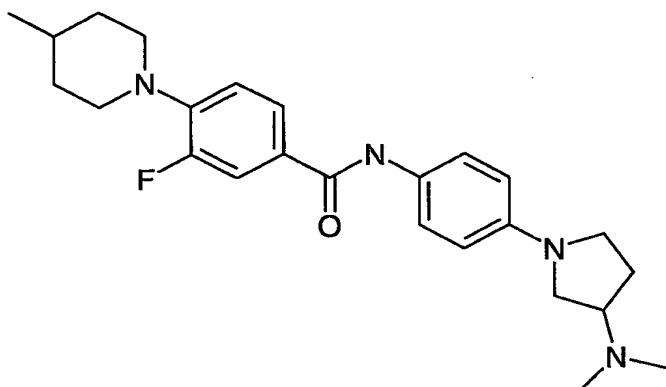
Methode E-b

Eine Lösung aus 0,047 g 2',4'-Difluor-biphenyl-4-carbonsäure und 0,058 g N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid in 2 mL DMF wurde bei 0°C mit
5 0,095 g HATU, 0,068 g HOBt und 0,035 mL Triethylamin versetzt. Nach 10 Minuten ließ man die Lösung auf Raumtemperatur kommen und rührte über Nacht bei dieser Temperatur. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen. Die Ethylacetatphase wurde mit 10% NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die Ethylacetatphase
10 wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Das gewünschte Produkt wurde erhalten. Molekulargewicht 449,19 (C₂₆H₂₅F₂N₃O₂), MS: 450 (M+H⁺).

15 Beispiel 287

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzamid

APD62429PC



Nach Methode E-a wurde 3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 424,00 (C₂₅H₃₃FN₄O); MS (ESI): 425 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

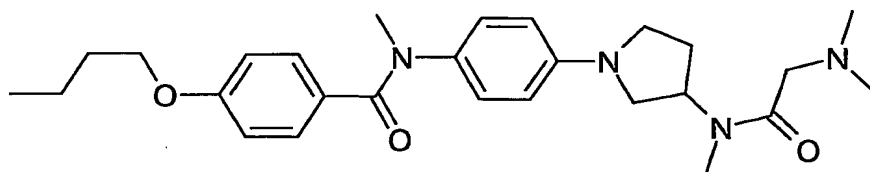
3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäure
3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäuremethylester wurde nach Methode P mit Lithiumhydroxid behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 237,28 (C₁₃H₁₆FNO₂); MS (ESI): 238 (M+H⁺).

3-Fluor-4-(4-methyl-piperidin-1-yl)-benzoesäuremethylester
Zu einer Lösung aus 0,086 g 3,4-Difluorbenzoesäuremethylester und 0,050 g 4-Methylpiperidin in 0,5 mL DMF wurden 0,076 g Kaliumcarbonat gegeben. Die Reaktion wurde 2 Tage auf 60 °C erwärmt, abfiltriert und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 251,3 (C₁₄H₁₈FNO₂); MS (ESI): 252 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 288

4-Butoxy-N-(4-{3-[(2-dimethylamino-acetyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-N-methyl-benzamid

APD62429PC

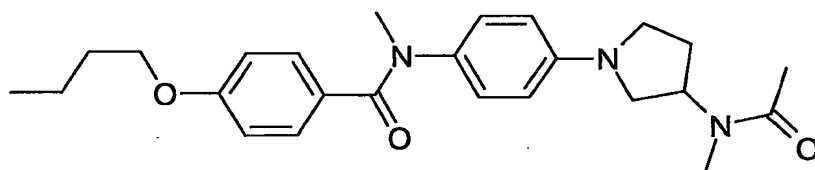


Nach Methode E wurde 4-Butoxy-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit N,N-Dimethylglycin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 466,63 (C₂₇H₃₈N₄O₃); MS (ESI): 467 (M+H⁺).

- 5 Analog wurde (R)-4-Butoxy-N-(4-{3-[(2-dimethylamino-acetyl)-methyl-amino]-pyrrolidin-1-yl}-phenyl)-N-methyl-benzamid erhalten.

Beispiel 289

- 10 N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-4-butoxy-N-methyl-benzamid



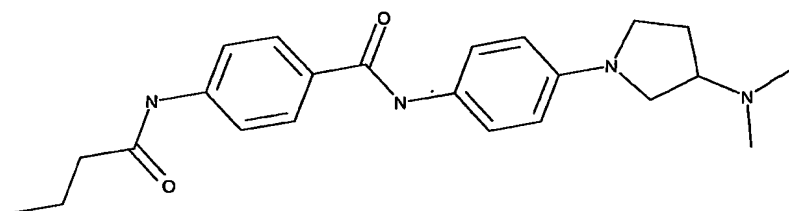
4-Butoxy-N-methyl-N-[4-(3-methylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid wurde mit Pyridin und Acetanhydrid versetzt. Flüchtige Anteile wurden nach 2 Stunden entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 423,56

- 15 (C₂₅H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 424 (M+H⁺).

Beispiel 290

4-Butyrylamino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

20



APD62429PC

Methode Q

4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid (32 mg) in Dichlormethan (2 mL) wurde mit Kaliumcarbonat (50 mg) und Butyrylchlorid (11 mg) versetzt. Die Mischung wurde nach 12 Stunden filtriert und eingeeengt. Der

- 5 Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 394,52 (C₂₃H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 395 (M+H⁺).

Alternativ kann man nach Methode E 4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid mit Buttersäure umsetzen.

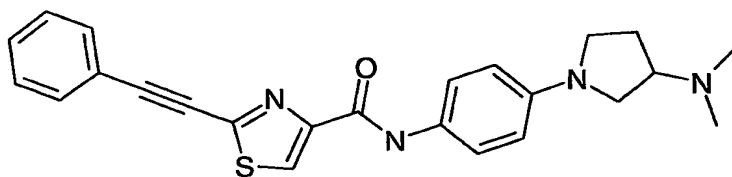
- 10 4-Amino-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

Nach Methode E wurde 4-tert-Butoxycarbonylamino-benzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt und das Produkt nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 324,43 (C₁₉H₂₄N₄O); MS (ESI): 325 (M+H⁺).

15

Beispiel 291

2-Phenylethynyl-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



20

2-Brom-thiazol-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (100 mg) wurde in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst und mit Phenylacetylen (52 mg), Triethylamin (52 mg), Triphenylphosphin (17 mg), Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid (89 mg) und Kupfer(I)-iodid (9,6 mg) versetzt. Die Reaktion wurde für 3 Minuten in einer Mikrowellenapparatur auf 150°C erhitzt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wurde durch

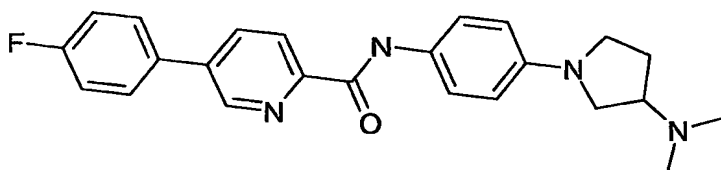
25

APD62429PC

präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 416,55 (C₂₄H₂₄N₄O₅); MS (ESI): 417 (M+H⁺).

5 Beispiel 292

5-(4-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



Methode O-a

- 10 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (100 mg) gelöst in Toluol wurde mit 4-Fluorphenylboronsäure (81 mg), POPD (15 mg) und Cäsiumcarbonat (2M aq.; 0.5 mL) versetzt. Die Reaktion wurde für 10 Minuten in einer Mikrowellenapparatur auf 150°C erhitzt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt
- 15 so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,49 (C₂₄H₂₅FN₄O); MS (ESI): 405 (M+H⁺).

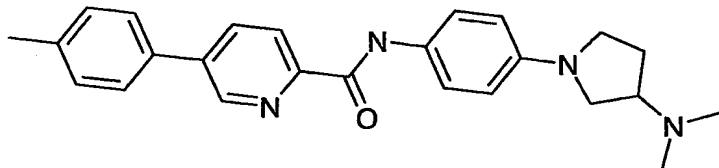
5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

- [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin wurde nach Methode E mit 5-chlor-pyridin-2-carbonsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem
- 20 Molekulargewicht 344,85 (C₁₈H₂₁ClN₄O); MS (ESI): 345 (M+H⁺).

Beispiel 293

APD62429PC

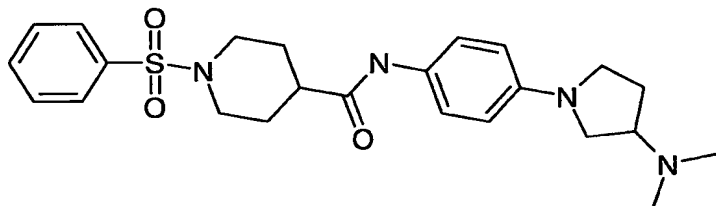
5-(4-Fluor-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



- 5 Nach Methode O-a wurde 5-Chlor-pyridin-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid mit 4-Methylphenylboronsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 400,53 (C₂₅H₂₈N₄O); MS (ESI): 401 (M+H⁺).

10 Beispiel 294

1-Benzolsulfonyl-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



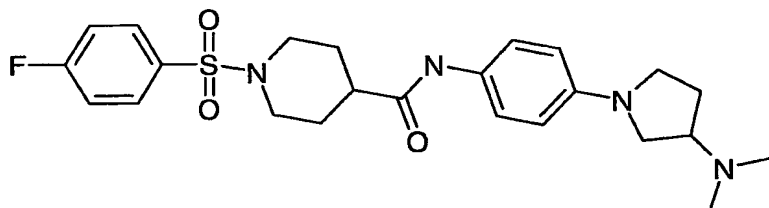
- 15 Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und Benzolsulfonyl chlorid (35 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 456,61 (C₂₄H₃₂N₄O₃S); MS (ESI): 457 (M+H⁺).

20

Beispiel 295

APD62429PC

1-(4-Fluor-benzolsulfonyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

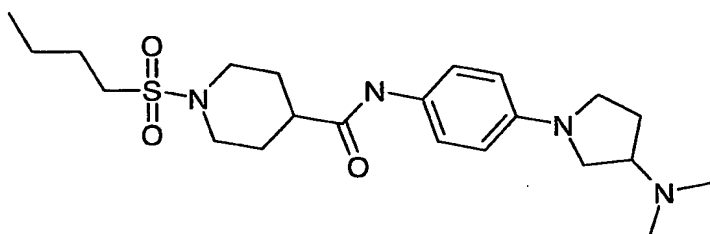


- 5 Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und 4-Fluor-benzolsulfonyl chlorid (40 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 474,60 (C₂₄H₃₁FN₄O₃S); MS (ESI): 475 (M+H⁺).

10

Beispiel 296

1-(Butane-1-sulfonyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



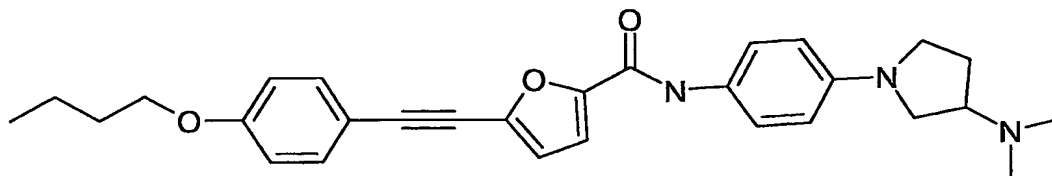
- 15 Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (70 mg) gelöst in N-Methylpyrrolidon (2 mL) wurde versetzt mit Kaliumcarbonat (45 mg) und Butylsulfonylchlorid (30 mg). Nach 12 Stunden wurde die Mischung filtriert und das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,62 (C₂₂H₃₆N₄O₃S); MS (ESI): 437 (M+H⁺).

20

APD62429PC

Beispiel 297

5-(4-Butoxy-phenylethynyl)-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



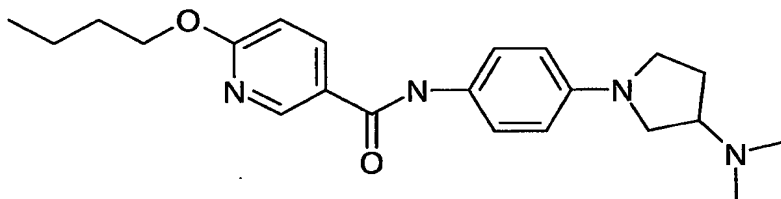
5 Methode J-a

5-Brom-furan-2-carbonsäure-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (75 mg) wurde zusammen mit 1-Butoxy-4-ethinyl-benzol (35 mg) in N,N-Dimethylformamid (1 mL) gelöst und unter Argon zu einer Suspension von Pd(tBu3P)₂Cl₂ (4 mg), Kupfer(I)-iodid (75 mg) und N,N-Diisopropylamin (20 mg) in Wasserfreiem Tetrahydrofuran (3 mL) getropft. Der Ansatz wird 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktion über einen Spritzenfilter filtriert, eingengt und das Rohprodukt über präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 471,6 (C₂₉H₃₃N₃O₃); MS (ESI): 472 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15

Beispiel 298

6-Butoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid



20 Methode H-a

Eine Lösung aus 0,1 g Kaliumhydroxid in 1 mL DMSO wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 0,1 g N-[4-(3-Dimethylaminopyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 10 Minuten gerührt und anschließend mit 0,084 g 1-Brombutan versetzt. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser und

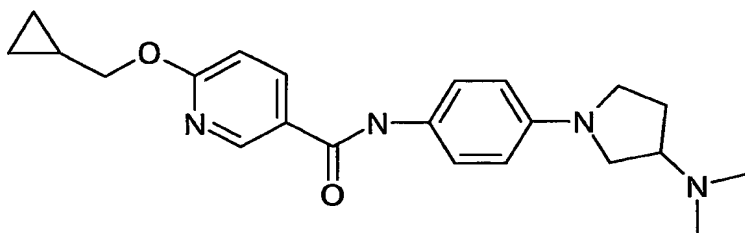
25

APD62429PC

- Ethylacetat, wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 382,24 (C₂₂H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 383 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 299

6-Cyclopropylmethoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid



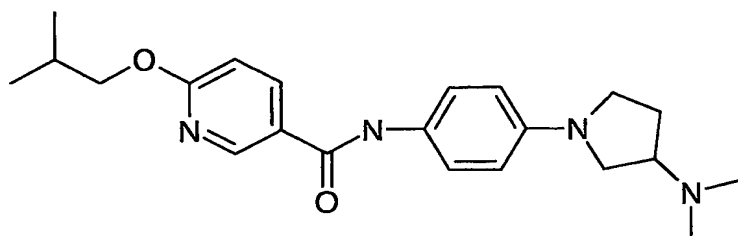
10

Nach Methode H-a wurde (Brommethyl)cyclopropan mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 380,22 (C₂₂H₂₈N₄O₂); MS (ESI): 381 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15

Beispiel 300

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-isobutoxy-nicotinamid

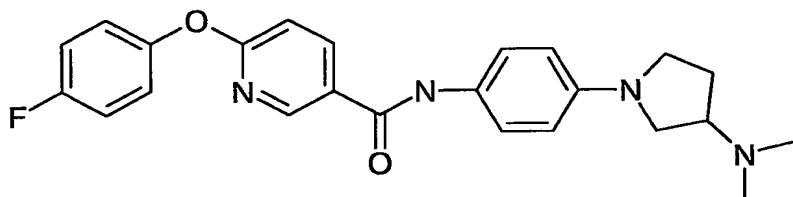


- Nach Methode H-a wurde 1-Brom-2-methylpropan mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-hydroxy-nicotinamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 382,24 (C₂₂H₃₀N₄O₂); MS (ESI): 383 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

APD62429PC

Beispiel 301

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-6-(4-fluor-phenoxy)-nicotinamid



5

Zu einer Lösung aus 0,041 g 6-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid und 4-Fluorphenol (30 mg) in 0,8 mL DMF wurden 49 mg Kaliumcarbonat gegeben und die Reaktion 90 Minuten bei 140 °C in einer Mikrowellenapparatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser und Ethylacetat wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedunstet und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,2 (C₂₄H₂₅FN₄O₂); MS (ESI): 421 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

10

15

6-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-nicotinamid

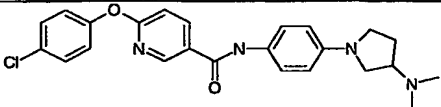
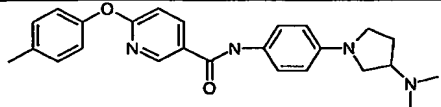
Nach Methode E-b wurde 6-Chlornicotinsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 344,14 (C₁₈H₂₁ClN₄O); MS (ESI): 345 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

20

Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

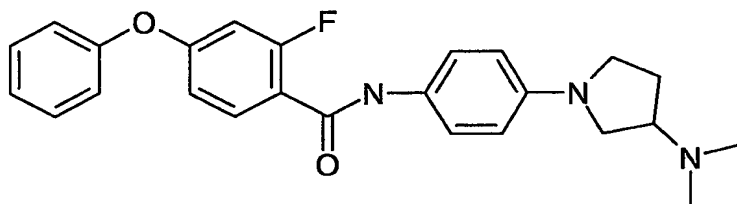
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|------------------|------------------|
| 302 | | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 402,21 | 403 |

APD62429PC

| | | | | |
|-----|---|---|--------|-----|
| | | | | |
| 303 |  | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ | 436,17 | 437 |
| 304 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 416,22 | 417 |

Beispiel 305

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-phenoxy-benzamid



5

Zu einer Lösung aus 0,008 g Phenol in 0,5 mL Methylenchlorid wurde gepulvertes Molekularsieb (4 A), 0,01 g Kupferacetat und 0,02 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid gegeben und 24 Stunden bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser / Ethylacetat aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 419,2 (C₂₅H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 420 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-fluor-4-boronsäure-benzamid

Nach Methode E-b wurde 4-Carboxy-3-fluorphenylboronsäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 371,18 (C₁₉H₂₃BFN₃O₃); MS (ESI): 372 (M+H⁺) als

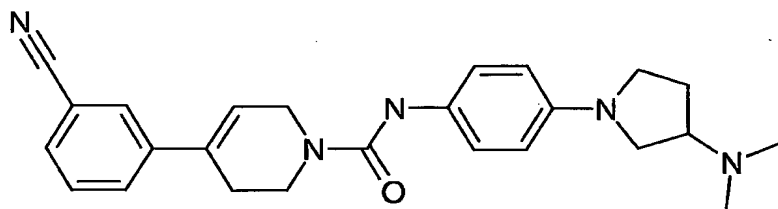
20

Hydrotrifluoracetat.

APD62429PC

Beispiel 306

4-(3-Cyano-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-
5 pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

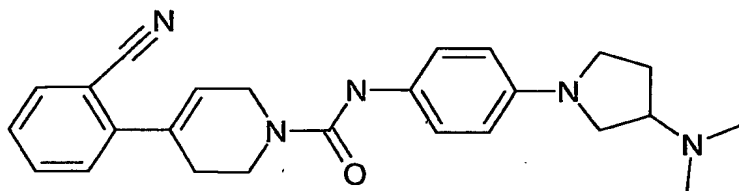


4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-
carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach
Methode O-a mit 3-Brombenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit
10 dem Molekulargewicht 415,54 (C₂₅H₂₉N₅O); MS (ESI): 416 (M+H⁺)

4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-
carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid
Nach Methode A wurde 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-
15 tetrahydro-pyridin mit [1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin
umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 440,40
(C₂₄H₃₇BN₄O₃); MS (ESI): 441 (M+H⁺)

20 Beispiel 307

4-(2-Cyano-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-
pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



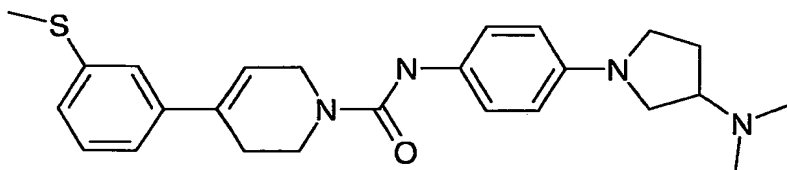
4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-
25 carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach

APD62429PC

Methode O-a mit 2-Brombenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 415,54 (C₂₅H₂₉N₅O); MS (ESI): 416 (M+H⁺)

5 Beispiel 308

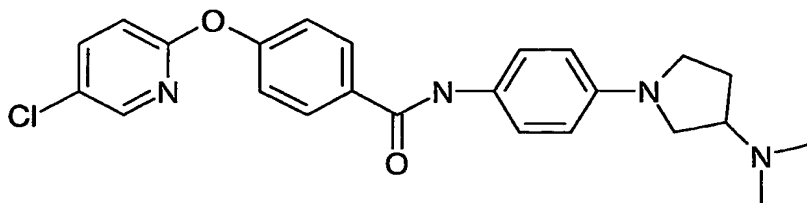
4-(3-Methylsulfanyl-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



- 10 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylic acid [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode O-a mit 3-Bromthioanisol umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,62 (C₂₅H₃₂N₄OS); MS (ESI): 437 (M+H⁺)

15 Beispiel 309

4-(5-Chlor-pyridin-2-yloxy)-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid



- 20 Zu einer Lösung aus 0,19 g Essigsäure 4-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenylester in 2 mL DMF wurden 0,143 g Kaliumcarbonat gegeben und die Lösung 15 Minuten bei 130 °C in einer Mikrowellenapparatur erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit Wasser und Ethylacetat versetzt, die Wasserphase gefriergetrocknet und der Rückstand ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

25

Methode R

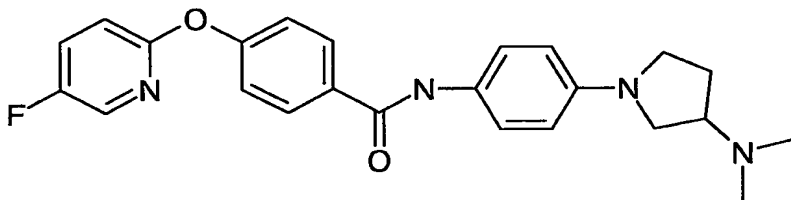
APD62429PC

Eine Lösung aus 0,05 g N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-hydroxy-benzamid, 0,017 g 2,5-Dichlorpyridin, 0,064 g Kaliumcarbonat in 0,8 mL DMF wurde 30 Minuten auf 230 °C in einer Mikrowellenapparatur erwärmt. Die Lösung wurde abfiltriert und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,17 (C₂₄H₂₅ClN₄O₂); MS (ESI): 437 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Essigsäure 4-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-phenylester
Nach Methode E-b wurde 4-Acetoxybenzoesäure mit [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,19 (C₂₁H₂₅N₃O₃); MS (ESI): 368 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

15 Beispiel 310

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-(5-fluor-pyridin-2-yloxy)-benzamid

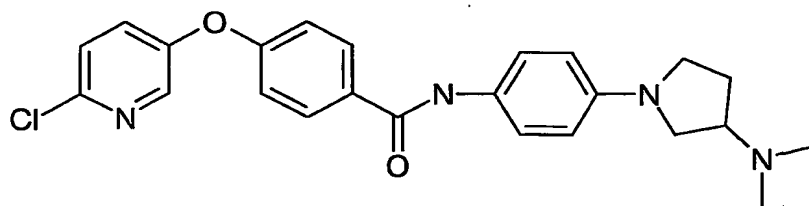


Nach Methode R wurde 2-Chlor-5-fluorpyridin mit N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-4-hydroxy-benzamid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 420,2 (C₂₄H₂₅FN₄O₂); MS (ESI): 421 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

Beispiel 311

25 4-(6-Chlor-pyridin-3-yloxy)-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-benzamid

APD62429PC

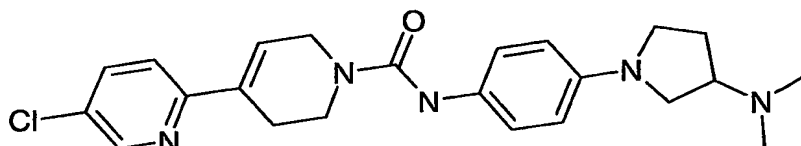


Wurde als Nebenprodukt der Umsetzung im Beispiel 310 erhalten. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 436,95 (C₂₄H₂₅ClN₄O₂); MS (ESI): 437 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

5

Beispiel 312

5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridinyl-1'-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



10

[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (32 mg) und Carbonyldiimidazol (27,1 mg) wurden in Acetonitril (1,5 mL) gelöst und die Mischung für 3 Stunden gerührt. Zu einer Lösung von 5-Chlor-1',2',3',6'- tetrahydro-[2,4']bipyridin (40,7 mg) in THF (1 mL) und Chloroform (0,5 mL) wurde Triethylamin (63,4 µL) gegeben.

15 Nach 15 Minuten wurde die Mischung zur ersten Lösung getropft und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde eingeeengt und der Rückstand zwischen

Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Um Verunreinigungen durch das

20 Dichlormethan (1,5 mL) gelöst und die Lösung zu einer gerührten Suspension von polymergebundem p-Toluolsulfonsäurechlorid (0,5 g) in Dichlormethan (6 mL) und Triethylamin (128 µL) gegeben. Nach 3 Stunden wurde filtriert und das Harz mehrmals mit Dichlormethan gewaschen. Die kombinierten organischen Phasen wurden eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, 25 Laufmittel: Ethylacetat / Dichlormethan (5%), Ammoniak (7N in Methanol, 2%) später Ethylacetat / Dichlormethan (5%), Ammoniak (7N in Methanol, 3%)

gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 425,97 (C₂₃H₂₈ClN₅O); MS (ESI): 426 (M+H⁺).

5-Chlor-1',2',3',6'- tetrahydro-[2,4']bipyridin

- 5 Eine Lösung von 5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbonsäure tert-butylester (50 mg) in Chloroform (2,4 mL) wurde mit Chlorwasserstoff (4N in Dioxan; 0,8 mL) versetzt und die Mischung nach 13 Stunden eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 194,67 (C₁₀H₁₁ClN₂); MS (ESI): 195 (M+H⁺).

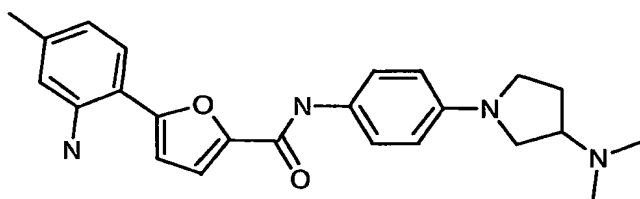
10

5-Chlor-3',6'-dihydro-2'H-[2,4']bipyridin-1'-carbaminsäure tert-butylester

- Zu einem Gemisch aus 4-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carbaminsäure tert-butylester (Eastwood, Paul R., *Tetrahedron Lett*, 41, 19, 2000, 3705-3708; 200 mg), Kaliumcarbonat (0.265 g) und Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) wurde eine Lösung von von 2-Brom-5-chlorpyridin (131 mg) in DMF (entgast mit Stickstoff; 4,5 mL) gegeben. Die Mischung wurde für 8 Stunden auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt.
- 20 Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Heptan / Ethylacetat (2%) / Dichlormethan (5%) später Heptan / Ethylacetat (5%) / Dichlormethan (5%) gereinigt.

25 Beispiel 313

5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)- phenyl]-amid



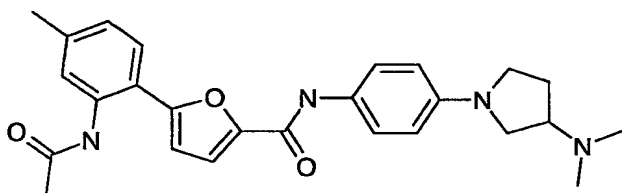
APD62429PC

5-(2-Nitro-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 404,22 (C₂₄H₂₈N₄O₂); MS (ESI): 405 (M+H⁺).

5

Beispiel 314

5-(2-Acetylamino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

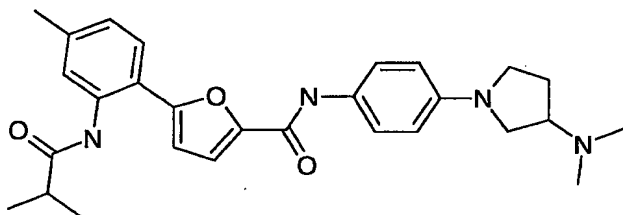


- 10 5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode Q mit Acetylchlorid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 446,23 (C₂₆H₃₀N₄O₃); MS (ESI): 447 (M+H⁺).

15

Beispiel 315

5-(2-Isobutyrylamino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid



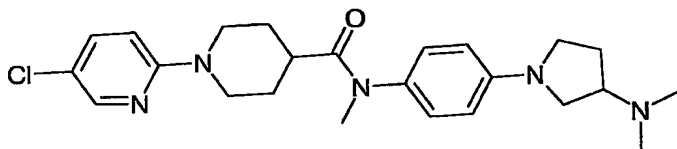
- 20 5-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-furan-2-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde nach Methode Q mit Isobutyrylchlorid umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 474,26 (C₂₈H₃₄N₄O₃); MS (ESI): 475 (M+H⁺).

25

APD62429PC

Beispiel 316

5'-Chlor-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid



- 5 Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid (44,4 mg) und 2,5-Dichlorpyridin (60 mg) wurden für 15 Minuten auf 160°C erhitzt. Es wurde o-Xylen (0,5 mL) zugesetzt und für weitere 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 442,01 (C₂₄H₃₂ClN₅O); MS (ESI): 442 (M+H⁺).
- 10

Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid

- Nach Methode G wurde 4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-carbamoyl]-piperidine-1-carbonsäure tert-butylester mit Trifluoressigsäure
15 behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 330,48 (C₁₉H₃₀N₄O); MS (ESI): 331 (M+H⁺).

Analog läßt sich Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid herstellen.

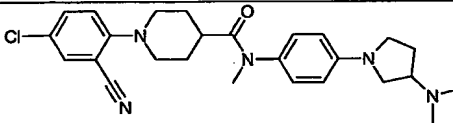
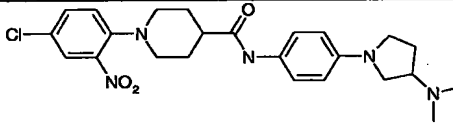
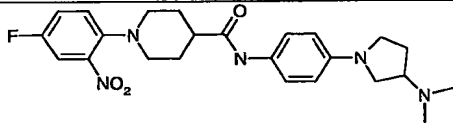
- 4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-carbamoyl]-piperidine-1-carbonsäure tert-butylester
20

- Eine Lösung von N-Boc-piperidin-4-carbonsäure (550 mg) und Pyridin (0,47 mL) in Dichlormethan (15 mL) wurde mit Thionylchlorid (0,21 mL) versetzt und nach 30 Minuten eine Lösung von Dimethyl-[1-(4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin (0,5 g), Triethylamin (1,17 mL), DMAP (0,44 g) und Dichlormethan (10 mL)
25 tropfenweise zugesetzt. Nach 16 Stunden wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 430,60
30 (C₂₄H₃₈N₄O₃); MS (ESI): 431 (M+H⁺).

APD62429PC

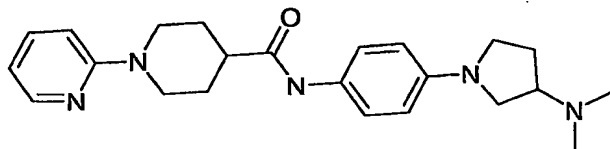
Analog lässt sich 4-[[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-carbamoyl]-piperidin-1-carbonsäure tert-butylester herstellen.

5 Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|---|---|------------------|------|
| 317 |  | C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O | 466,03 | 466 |
| 318 |  | C ₂₄ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ | 471,99 | 472 |
| 319 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₃ | 455,54 | 456 |

Beispiel 320

10 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

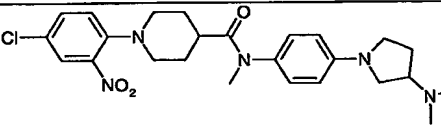
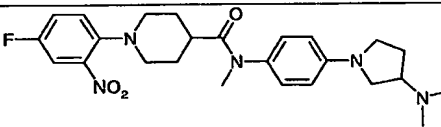


Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (30 mg) und 2-Chlorpyridin (90 mg) wurden für 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Es wurde
 15 2-Chlorpyridin (0,2 mL) zugesetzt und nochmals für 4 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent:

APD62429PC

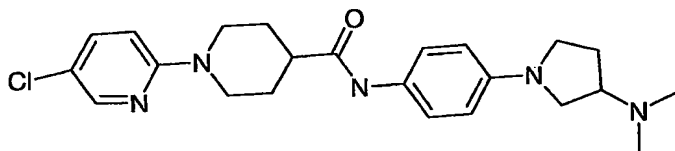
Ethylacetat / Ammoniak (3N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 393,54(C₂₃H₃₁N₅O); MS (ESI): 394 (M+H⁺).

5 Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|--|---|------------------|------------------|
| 321 |  | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₅ O ₃ | 486,02 | 486 |
| 322 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₃ | 469,56 | 470 |

Beispiel 323

10 5'-Chlor-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

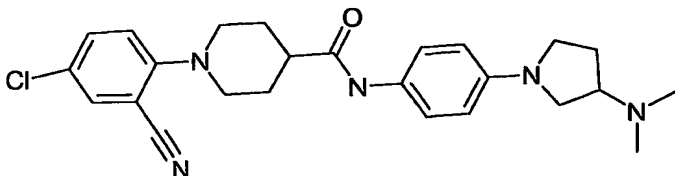


Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid (30 mg), 2,5-Dichlorpyridin (30 mg) und Tributylamin (0,2 mL) wurden für 2 Stunden auf 160°C erhitzt. Das abgekühlte Rohgemisch wurde mit Heptan gewaschen und durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (3N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 427,98 (C₂₃H₃₀ClN₅O); MS (ESI): 428 (M+H⁺).

APD62429PC

Beispiel 324

1-(4-Chlor-2-cyano-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

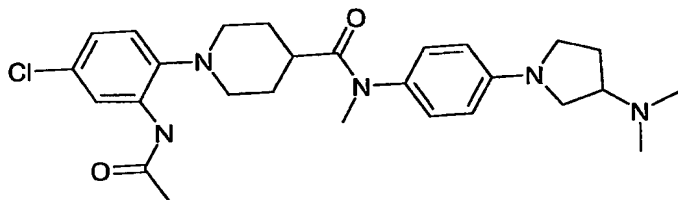


- 5 Piperidine-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid wurde wie im Beispiel 323 beschrieben mit 2,5-Dichlorbenzonitril umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 452,00 (C₂₅H₃₀ClN₅O); MS (ESI): 452 (M+H⁺).

10

Beispiel 325

1-(2-Acetylamino-4-chlor-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid



- 15 Zu einer Lösung von 1-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-methyl-amid (50 mg) in Eisessig (5 mL) wurde Palladium auf Kohle (10%ig; 10 mg) hinzugefügt. Die Lösung wurde unter einer Atmosphäre von Wasserstoff (1 bar) gerührt und mit Acetanhydrid (14 μ L) versetzt. Nach einer Stunde wurde weiteres Acetanhydrid (6 μ L) zugesetzt und die
- 20 Mischung noch 15 Minuten gerührt. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Ethylacetat / Ammoniak (7N in Methanol)) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 498,07 (C₂₇H₃₆ClN₅O₂); MS (ESI): 498 (M+H⁺).
- 25 Die folgenden Beispiele wurden analog dargestellt.

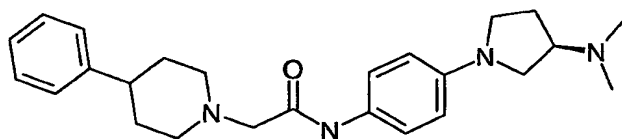
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H+ |
|----------|----------|---|------------------|------|
| 326 | | C ₂₇ H ₃₆ FN ₅ O ₂ | 481,62 | 482 |
| 327 | | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₅ O ₂ | 484,05 | 484 |
| 328 | | C ₂₆ H ₃₄ FN ₅ O ₃ | 467,59 | 468 |

Beispiel 329

(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-2-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetamid

5



Zu einer Lösung von (R)-2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid (80 mg) in Acetonitril (5 mL) und DMF (1 mL) wurden Cäsiumcarbonat (100 mg) und 4-Phenylpiperidin (48 mg) gegeben und die Mischung für 12

10 Stunden bei 65°C gehalten. Die Mischung wurde von flüchtigen Anteilen befreit und der Rückstand zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,58

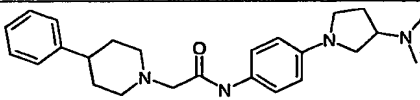
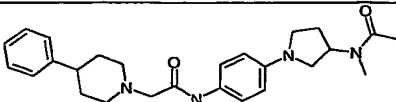
15 (C₂₅H₃₄N₄O); MS (ESI): 407 (M+H+).

APD62429PC

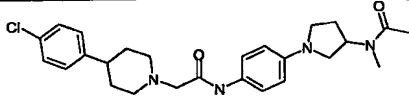
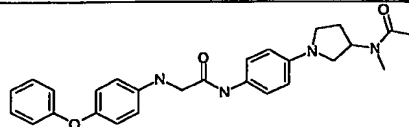
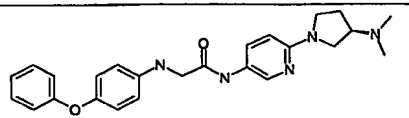
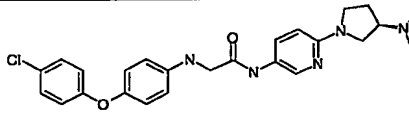
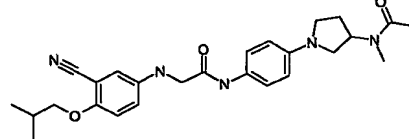
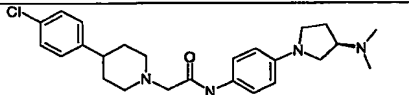
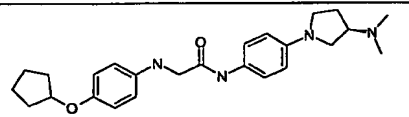
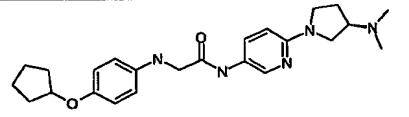
Alternativ können Kaliumcarbonat oder Pyridin als Hilfsbasen eingesetzt, Kaliumiodid als Katalysator zugesetzt, oder die Reaktion bei 150°C in einer Mikrowellenapparatur durchgeführt werden.

- 5 (R)-2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid
 Zu einer Lösung von (R)- [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (3,15 g) in Dichlormethan (120 mL) wurde Triethylamin (2,03 g) gegeben und dann Chloracetylchlorid (2,26 g) zugetropft. Nach 3 Stunden wurde die Mischung mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser und einer Kochsalzlösung gewaschen.
- 10 Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 281,79 (C₁₄H₂₀ClN₃O); MS (ESI): 282 (M+H⁺).
 Analog wurden erhalten:
- 15 N-[4-[3-(Acetyl-methyl-amino)-pyrrolidin-1-yl]-phenyl]-2-chlor-acetamid
 2-Chlor-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-acetamid
 (R)-2-Chlor-N-[6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-acetamid

- Die folgenden Beispiele wurden analog der in Beispiel 329 gegebenen Vorschrift
- 20 hergestellt:

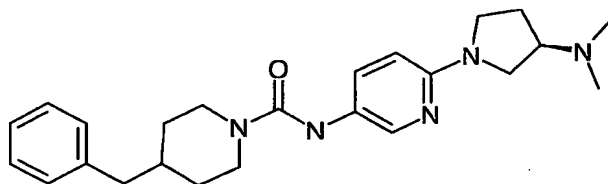
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|---|---|------------------|------------------|
| 330 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,58 | 407 |
| 331 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,59 | 435 |

APD62429PC

| | | | | |
|-----|---|---|--------|-----|
| 332 |  | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ | 469,03 | 469 |
| 333 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 458,57 | 459 |
| 334 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ | 431,54 | 432 |
| 335 |  | C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ | 465,99 | 466 |
| 336 |  | C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₃ | 463,59 | 464 |
| 337 |  | C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O | 441,02 | 441 |
| 338 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,58 | 423 |
| 339 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 423,56 | 424 |

Beispiel 340

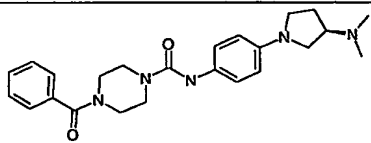
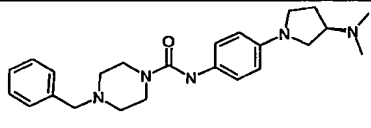
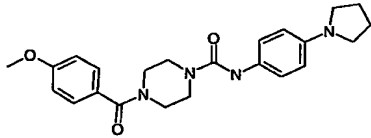
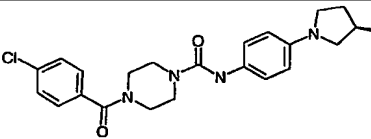
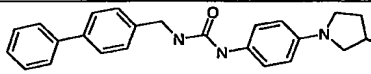
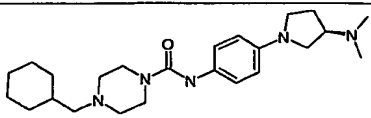
(R)-4-Benzyl-piperidin-1-carbonsäure [6-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-amid



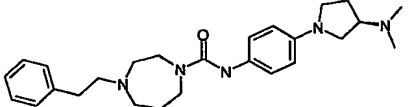
APD62429PC

Zu einer Lösung von Carbonyldiimidazol (53 mg) in DMF (0,5 mL) bei 0°C wurde (R)-6-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-ylamine gegeben. Nach 15 Minuten wurde 4-Benzylpiperidin (57 mg) zugesetzt und die Mischung für eine Stunde auf 90°C erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde von flüchtigen Anteilen befreit. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Kieselgel, Eluent: Methanol / Dichlormethan) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 407,56 (C₂₄H₃₃N₅O); MS (ESI): 408 (M+H⁺).

Analog wurden folgende Beispiele dargestellt:

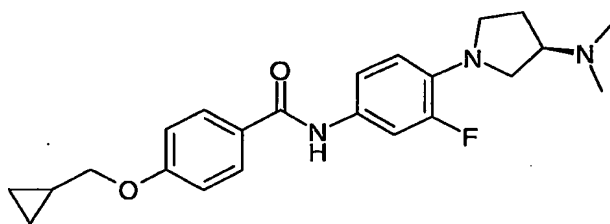
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|---|---|------------------|------------------|
| 341 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂ | 421,55 | 422 |
| 342 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,56 | 408 |
| 343 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₃ | 450,59 | 451 |
| 344 |  | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 455,00 | 455 |
| 345 |  | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O | 414,56 | 415 |
| 346 |  | C ₂₄ H ₃₉ N ₅ O | 413,61 | 414 |

APD62429PC

| | | | | |
|-----|---|--|--------|-----|
| 347 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O | 435,62 | 436 |
|-----|---|--|--------|-----|

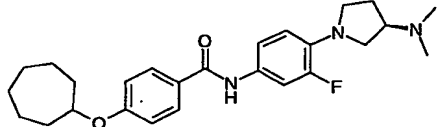
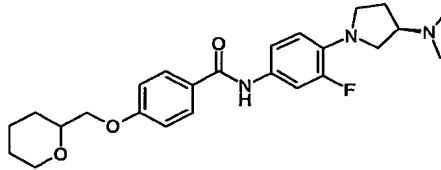
Beispiel 348

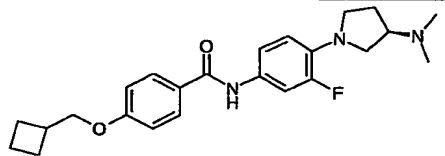
(R)-4-Cyclopropylmethoxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid
5 benzamid



(R)-4-Benzoyloxy-N-[4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-benzamid
wurde nach Methode B debenzylierend hydriert. Das erhaltene (R)-N-[4-(3-
Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluoro-phenyl]-4-hydroxy-benzamid wurde nach
10 Methode H mit Cyclopropylmethylbromid alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit
dem Molekulargewicht 397,50 (C₂₃H₂₈N₃O₂); MS (ESI): 398 (M+H⁺).

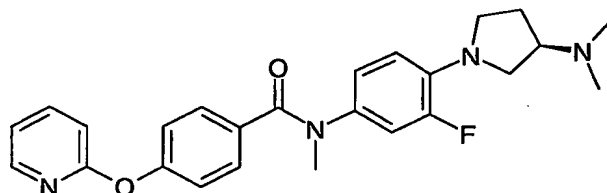
Nach Methode H wurden ebenfalls folgende Beispiele erhalten:

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Molekulargewicht | M+H ⁺ |
|----------|---|--|------------------|------------------|
| 349 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,58 | 440 |
| 350 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₃ | 441,55 | 442 |

| | | | | |
|-----|---|--|--------|-----|
| 351 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,52 | 412 |
|-----|---|--|--------|-----|

Beispiel 352

(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-(pyridin-2-yloxy)-benzamid



(R)-N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-3-fluor-phenyl]-4-hydroxy-benzamid wurde nach Methode R mit 2-Chlorpyridin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 434,52 (C₂₅H₂₇N₄O₂); MS (ESI): 435 (M+H⁺).

Beispiel 353 – Beispiel 507

Nach Methode A wurden verschiedene Pyrrolidinylaniline mit diversen Aminen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Beispiel 508 – Beispiel 1130

Nach den Methoden E wurden verschiedene Pyrrolidinylaniline mit diversen Säuren umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Beispiel 1131 – Beispiel 1232

Nach den Methoden O wurden verschiedene (Hetero-)Arylhalogenide mit diversen Boronsäuren umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Beispiel 1233 – Beispiel 1237

APD62429PC

Nach den Methoden J wurden verschiedene Arylhalogenide mit diversen Acetylenen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

5 Beispiel 1238 – Beispiel 1403

Nach der Methode N wurden verschiedene Aminopyrrolidine und N-Arylpyrrolidinone mit diversen Aldehyden, Ketonen bzw. Aminen umgesetzt. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

10 Beispiel 1404 – Beispiel 1423

Nach der Methode E wurden verschiedene Aminopyrrolidine mit Formaldehyd reduktiv methyliert. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

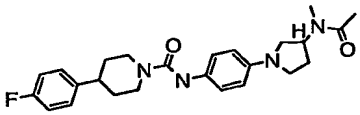
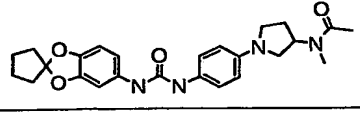
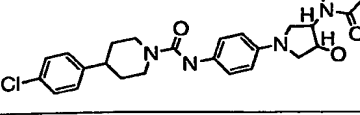
Beispiel 1424 – Beispiel 1443

15 Nach der Methode F wurden verschiedene Amide alkyliert. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

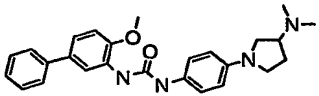
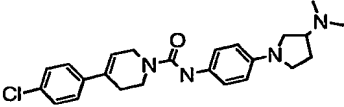
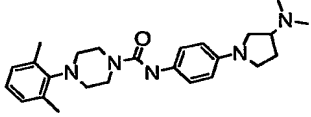
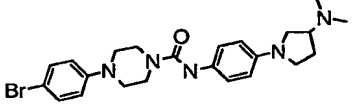
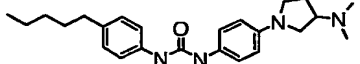
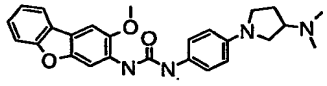
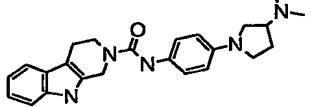
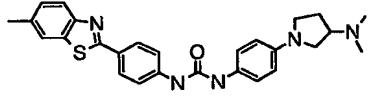
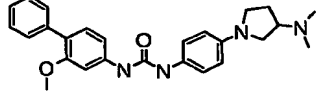
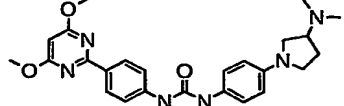
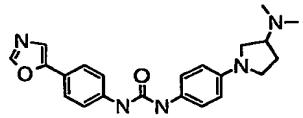
Beispiel 1444 – Beispiel 1618

20 Nach der Methode G wurden verschiedene Carbaminsäure tert-butylester gespalten. Die erhaltenen Produkte sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 6

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 353 |  | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 438,24 | 439 |
| 354 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₄ | 450,23 | 451 |
| 355 |  | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ | 470,21 | 471 |

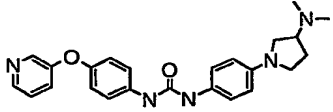
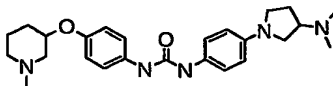
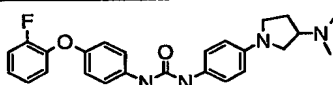
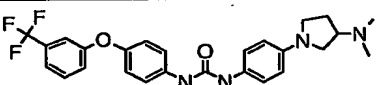
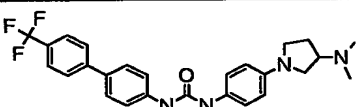
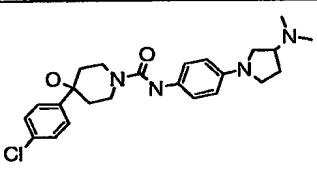
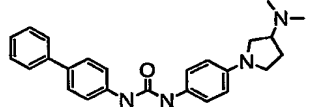
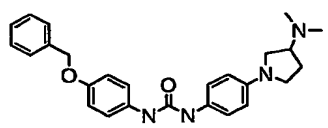
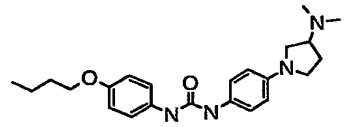
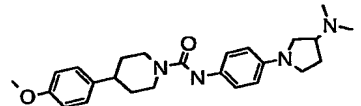
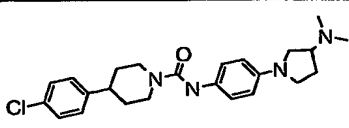
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 356 |  | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 430,24 | 431 |
| 357 |  | C ₂₄ H ₂₉ ClN ₄ O | 424,20 | 425 |
| 358 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O | 421,28 | 422 |
| 359 |  | C ₂₃ H ₃₀ BrN ₅ O | 471,16 | 472 |
| 360 |  | C ₂₄ H ₃₄ N ₄ O | 394,27 | 395 |
| 361 |  | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ | 444,22 | 445 |
| 362 |  | C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O | 403,24 | 404 |
| 363 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₅ OS | 471,21 | 472 |
| 364 |  | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 430,24 | 431 |
| 365 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃ | 462,24 | 463 |
| 366 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 391,20 | 392 |

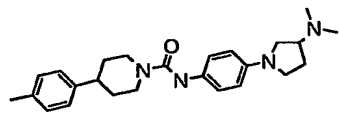
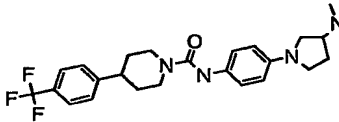
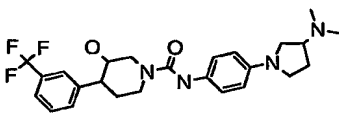
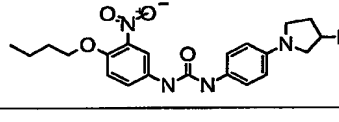
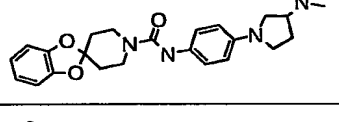
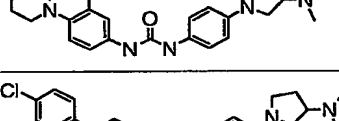
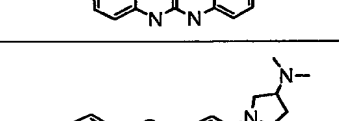
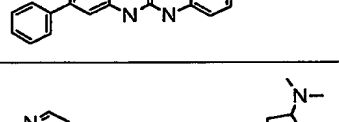
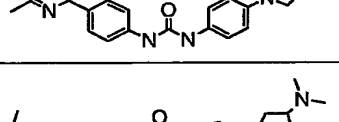
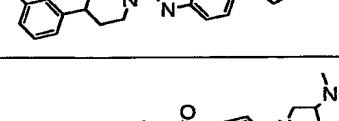
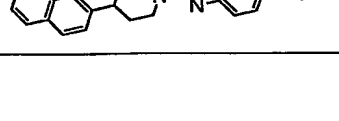
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 367 | | C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O | 440,23 | 441 |
| 368 | | C ₂₄ H ₂₉ N ₄ O | 408,23 | 409 |
| 369 | | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 446,23 | 447 |
| 370 | | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 450,18 | 451 |
| 371 | | C ₂₅ H ₂₇ N ₄ O ₂ | 434,21 | 435 |
| 372 | | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 430,24 | 431 |
| 373 | | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 430,24 | 431 |
| 374 | | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 446,23 | 447 |
| 375 | | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 450,18 | 451 |
| 376 | | C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 396,25 | 397 |
| 377 | | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ | 431,23 | 432 |

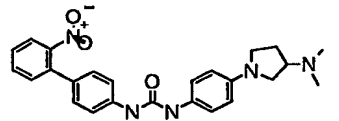
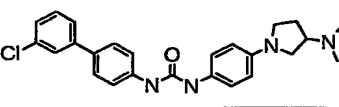
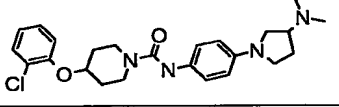
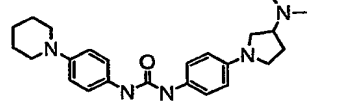
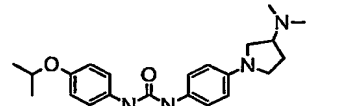
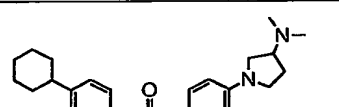
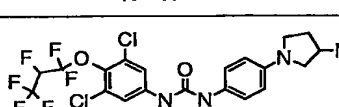
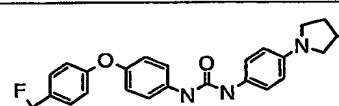
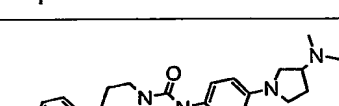
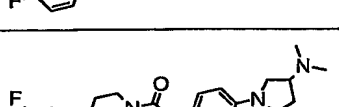
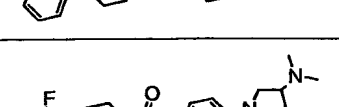
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 378 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 417,22 | 418 |
| 379 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 437,28 | 438 |
| 380 |  | C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 434,21 | 435 |
| 381 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ | 484,21 | 485 |
| 382 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₄ O | 468,21 | 469 |
| 383 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 442,21 | 443 |
| 384 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O | 400,23 | 401 |
| 385 |  | C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 430,24 | 431 |
| 386 |  | C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 396,25 | 397 |
| 387 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |
| 388 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O | 426,22 | 427 |

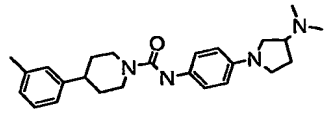
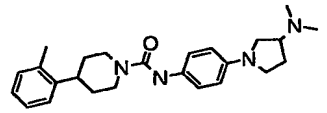
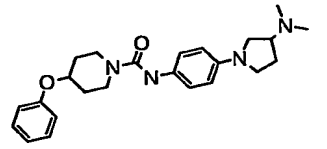
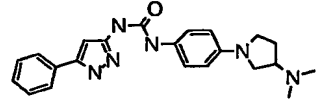
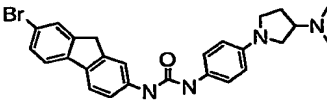
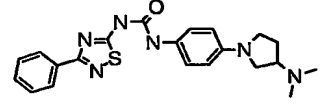
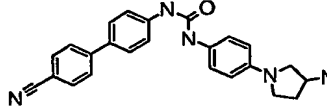
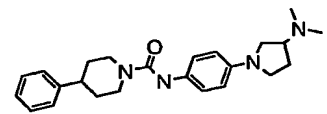
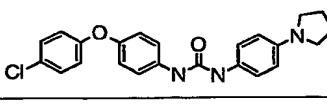
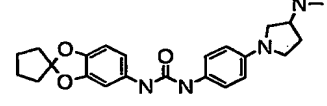
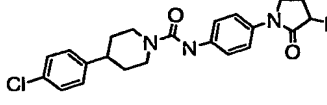
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 389 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |
| 390 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O | 460,24 | 461 |
| 391 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 476,24 | 477 |
| 392 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₄ | 441,24 | 442 |
| 393 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 422,23 | 423 |
| 394 |  | C ₂₄ H ₃₂ ClN ₅ O | 441,23 | 442 |
| 395 |  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O | 434,19 | 435 |
| 396 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O | 400,23 | 401 |
| 397 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O | 416,23 | 417 |
| 398 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |
| 399 |  | C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O | 442,27 | 443 |

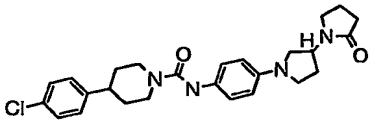
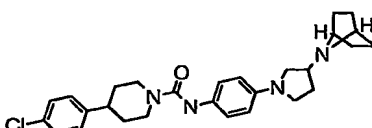
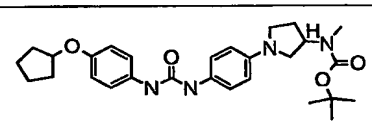
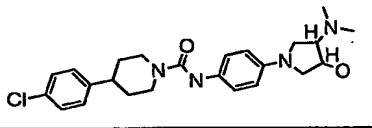
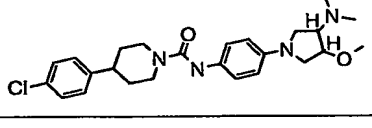
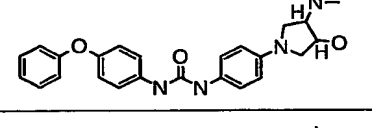
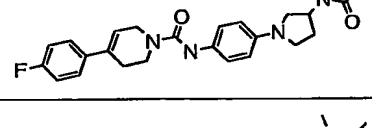
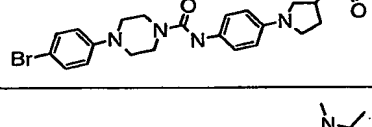
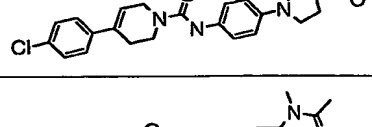
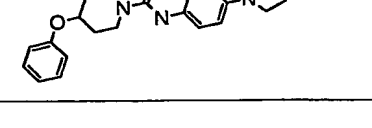
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 400 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₃ | 445,21 | 446 |
| 401 |  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O | 434,19 | 435 |
| 402 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 442,21 | 443 |
| 403 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 404 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 405 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |
| 406 |  | C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ F ₆ N ₄ O ₂ | 558,10 | 559 |
| 407 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ | 484,21 | 485 |
| 408 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O | 410,25 | 411 |
| 409 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O | 410,25 | 411 |
| 410 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O | 410,25 | 411 |

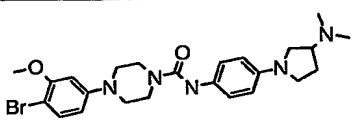
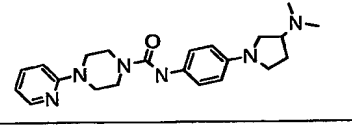
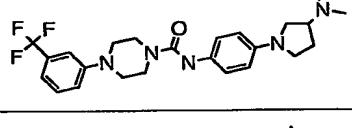
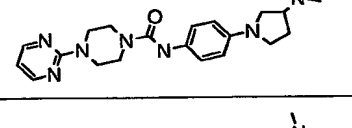
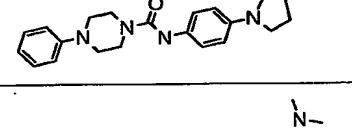
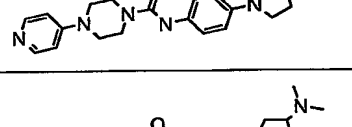
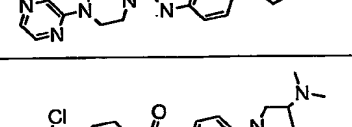
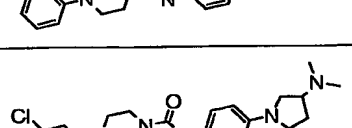
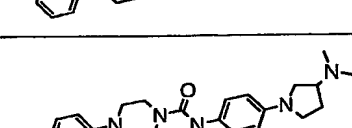
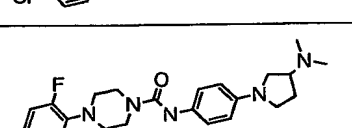

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 411 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |
| 412 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |
| 413 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |
| 414 |  | C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O | 390,22 | 391 |
| 415 |  | C ₂₆ H ₂₇ BrN ₄ O | 490,14 | 491 |
| 416 |  | C ₂₁ H ₂₄ N ₆ OS | 408,17 | 409 |
| 417 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O | 425,22 | 426 |
| 418 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O | 392,26 | 393 |
| 419 |  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 450,18 | 451 |
| 420 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 422,23 | 423 |
| 421 |  | C ₂₄ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ | 440,20 | 441 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 422 |  | C ₂₆ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 466,21 | 467 |
| 423 |  | C ₂₈ H ₃₅ ClN ₄ O | 478,25 | 479 |
| 424 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₄ | 494,29 | 495 |
| 425 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 442,21 | 443 |
| 426 |  | C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ | 456,23 | 457 |
| 427 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₃ | 432,22 | 433 |
| 428 |  | C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 436,23 | 437 |
| 429 |  | C ₂₄ H ₃₀ BrN ₅ O ₂ | 499,16 | 500 |
| 430 |  | C ₂₅ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ | 452,20 | 453 |
| 431 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 436,25 | 437 |

APD62429PC

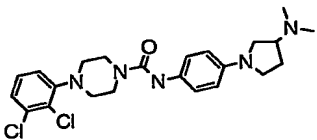
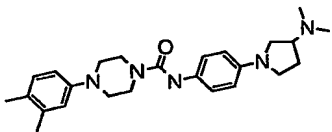
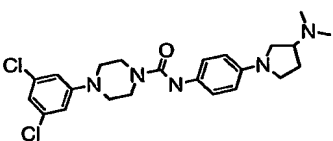
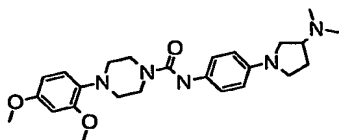
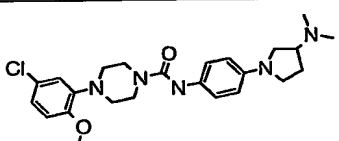
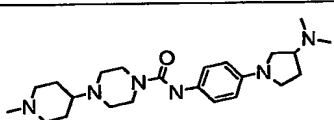
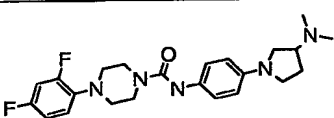
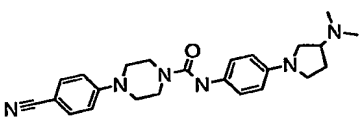
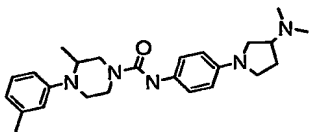
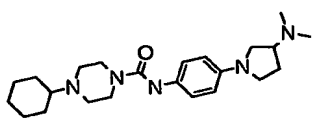
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 432 |  | C ₂₄ H ₃₂ BrN ₅ O ₂ | 501,17 | 502 |
| 433 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O | 394,25 | 395 |
| 434 |  | C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₅ O | 461,24 | 462 |
| 435 |  | C ₂₁ H ₂₉ N ₇ O | 395,24 | 396 |
| 436 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O | 393,25 | 394 |
| 437 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₆ O | 394,25 | 395 |
| 438 |  | C ₂₁ H ₂₉ N ₇ O | 395,24 | 396 |
| 439 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₅ O | 427,21 | 428 |
| 440 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₅ O | 427,21 | 428 |
| 441 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₅ O | 427,21 | 428 |
| 442 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₅ O | 411,24 | 412 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 443 | | C ₂₃ H ₃₀ N ₅ O | 411,24 | 412 |
| 444 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 445 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 446 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 447 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 448 | | C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₅ O | 461,24 | 462 |
| 449 | | C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₅ O | 461,24 | 462 |
| 450 | | C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O | 418,25 | 419 |
| 451 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 423,26 | 424 |
| 452 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 423,26 | 424 |

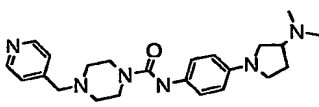
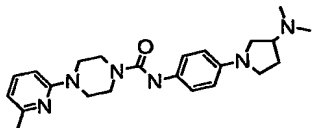
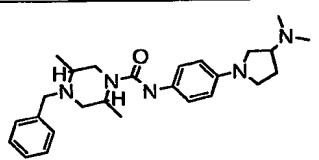
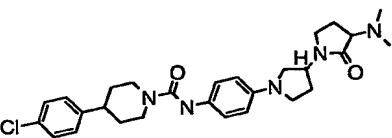
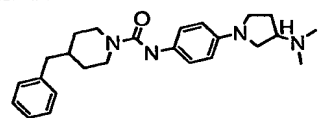
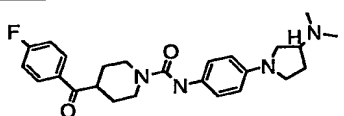
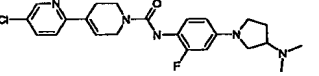
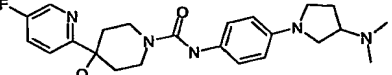
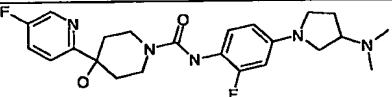
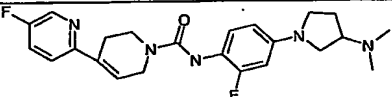
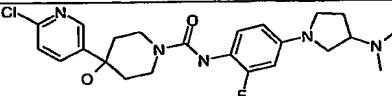
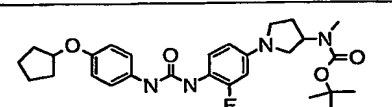
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 453 | | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 423,26 | 424 |
| 454 | | C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 435,26 | 436 |
| 455 | | C ₂₄ H ₂₉ ClF ₃ N ₅ O | 495,20 | 496 |
| 456 | | C ₂₄ H ₃₂ ClN ₅ O | 441,23 | 442 |
| 457 | | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O | 421,28 | 422 |
| 458 | | C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O | 461,17 | 462 |
| 459 | | C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₆ O | 462,24 | 463 |
| 460 | | C ₂₃ H ₂₉ F ₃ N ₆ O | 462,24 | 463 |
| 461 | | C ₂₃ H ₂₈ ClF ₃ N ₆ O | 496,20 | 497 |
| 462 | | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 437,28 | 438 |

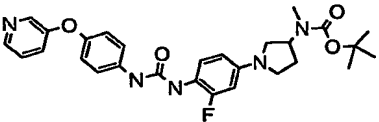
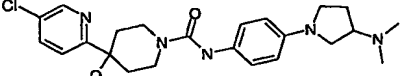
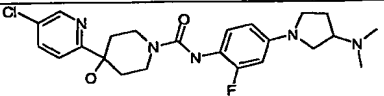
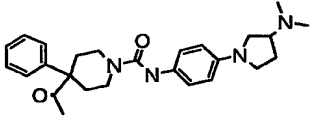
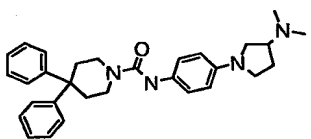
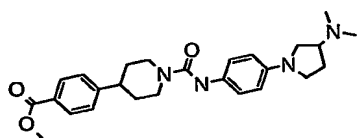
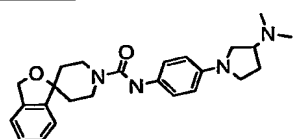
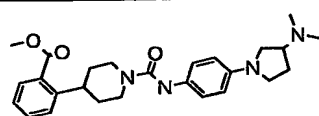
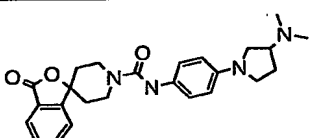
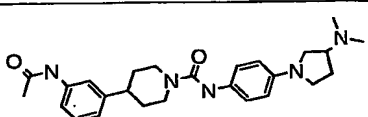
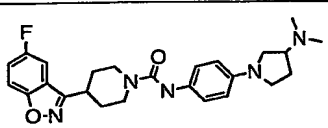
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 463 |  | C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O | 461,17 | 462 |
| 464 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O | 421,28 | 422 |
| 465 |  | C ₂₃ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O | 461,17 | 462 |
| 466 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₃ | 453,27 | 454 |
| 467 |  | C ₂₄ H ₃₂ ClN ₅ O ₂ | 457,22 | 458 |
| 468 |  | C ₂₃ H ₃₈ N ₆ O | 414,31 | 415 |
| 469 |  | C ₂₃ H ₂₉ F ₂ N ₅ O | 429,23 | 430 |
| 470 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O | 418,25 | 419 |
| 471 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O | 421,28 | 422 |
| 472 |  | C ₂₃ H ₃₇ N ₅ O | 399,30 | 400 |

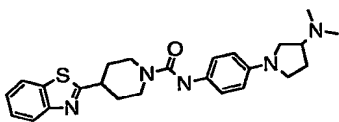
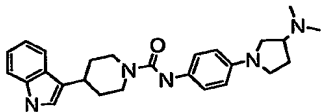
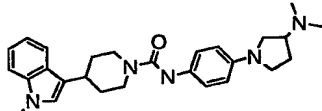
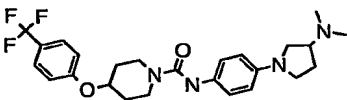
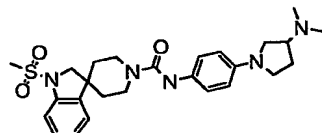
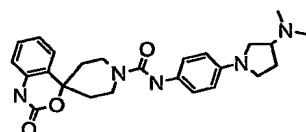
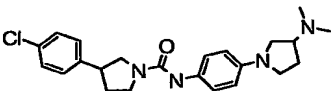
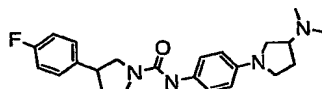
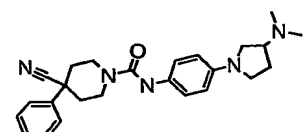
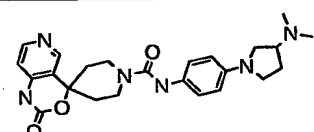
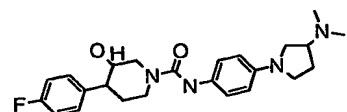
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 473 |  | C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O | 408,26 | 409 |
| 474 |  | C ₂₃ H ₃₂ N ₆ O | 408,26 | 409 |
| 475 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O | 435,30 | 436 |
| 476 |  | C ₂₈ H ₃₆ ClN ₅ O ₂ | 509,26 | 510 |
| 477 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |
| 478 |  | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 438,24 | 439 |
| 479 |  | C ₂₃ H ₂₇ ClFN ₅ O | 443,96 | 444 |
| 480 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₅ O ₂ | 427,53 | 428 |
| 481 |  | C ₂₃ H ₂₉ F ₂ N ₅ O ₂ | 445,52 | 446 |
| 482 |  | C ₂₃ H ₂₇ F ₂ N ₅ O | 427,50 | 428 |
| 483 |  | C ₂₃ H ₂₉ ClFN ₅ O ₂ | 461,97 | 462 |
| 484 |  | C ₂₈ H ₃₇ FN ₄ O ₄ | 512,28 | 513 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 485 |  | C ₂₈ H ₃₂ FN ₅ O ₄ | 521,24 | 522 |
| 486 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ | 443,98 | 444 |
| 487 |  | C ₂₃ H ₂₉ ClFN ₅ O ₂ | 461,97 | 462 |
| 488 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 489 |  | C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O | 468,29 | 469 |
| 490 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₃ | 450,26 | 451 |
| 491 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 492 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₃ | 450,26 | 451 |
| 493 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 434,23 | 435 |
| 494 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 449,28 | 450 |
| 495 |  | C ₂₅ H ₃₀ FN ₅ O ₂ | 451,24 | 452 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 496 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₃ | 449,23 | 450 |
| 497 |  | C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O | 431,27 | 432 |
| 498 |  | C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O | 445,28 | 446 |
| 499 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₂ | 476,24 | 477 |
| 500 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₃ S | 497,25 | 498 |
| 501 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₃ | 449,24 | 450 |
| 502 |  | C ₂₃ H ₂₉ ClN ₄ O | 412,20 | 413 |
| 503 |  | C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O | 396,23 | 397 |
| 504 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O | 417,25 | 418 |
| 505 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₃ | 450,24 | 451 |
| 506 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 426,24 | 427 |

APD62429PC

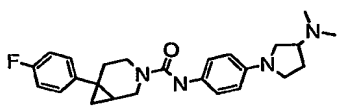
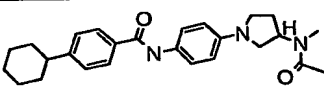
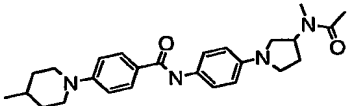
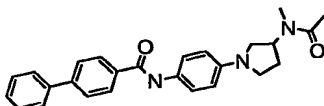
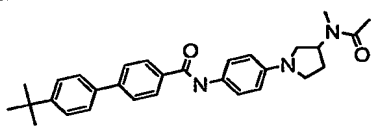
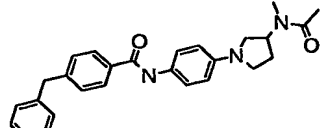
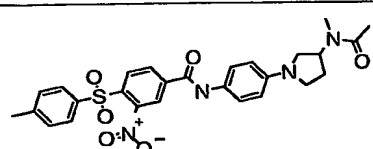
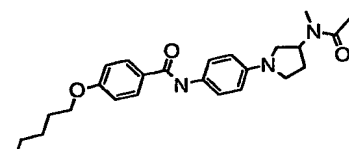
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 507 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₄ O | 422,25 | 423 |

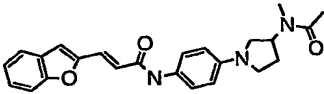
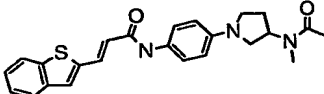
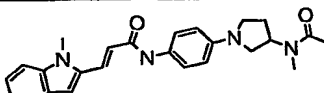
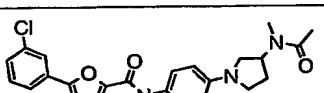
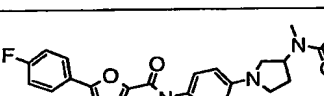
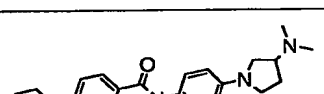
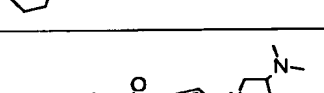
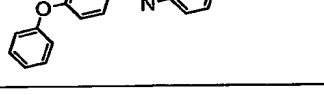
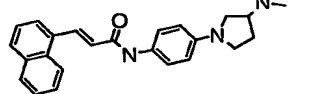
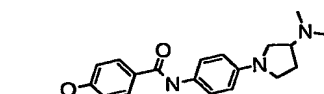
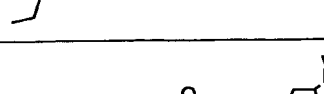
Tabelle 7

5

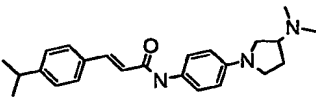
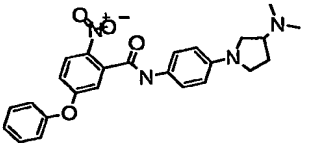
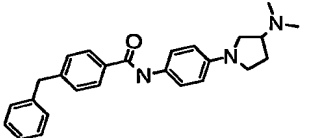
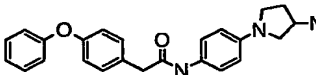
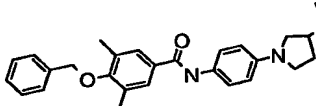
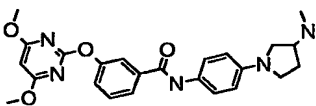
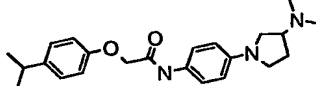
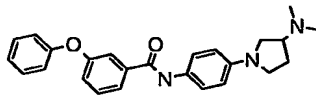
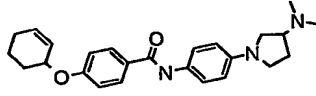
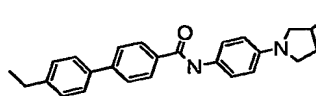
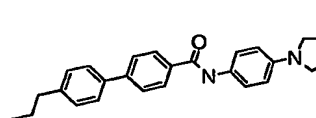
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 508 |  | C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 419,26 | 420 |
| 509 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 510 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 413,21 | 414 |
| 511 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 469,27 | 470 |
| 512 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 513 |  | C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₆ S | 536,17 | 537 |
| 514 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 423,25 | 424 |

APD62429PC

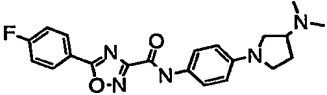
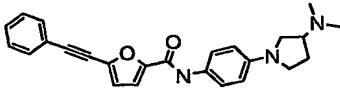
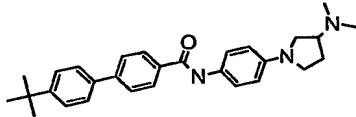
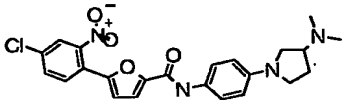
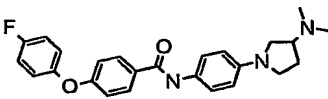
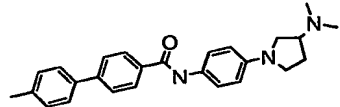
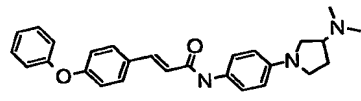
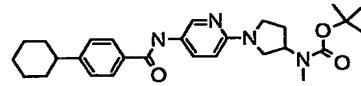
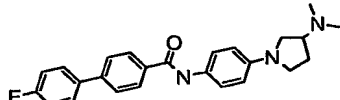
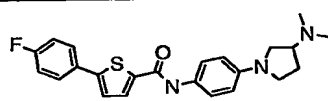
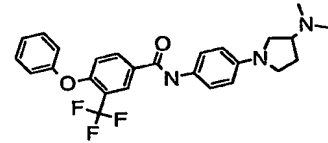
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 515 | | C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 407,22 | 408 |
| 516 | | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 423,25 | 424 |
| 517 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 443,22 | 444 |
| 518 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 519 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 520 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 521 | | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 481,20 | 482 |
| 522 | | C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 481,20 | 482 |
| 523 | | C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₄ | 473,23 | 474 |
| 524 | | C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₄ S | 504,18 | 505 |
| 525 | | C ₂₆ H ₂₅ ClFN ₃ O ₃ | 481,16 | 482 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 526 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 403,19 | 404 |
| 527 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 419,17 | 420 |
| 528 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 416,22 | 417 |
| 529 |  | C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ | 437,15 | 438 |
| 530 |  | C ₂₄ H ₂₄ FN ₃ O ₃ | 421,18 | 422 |
| 531 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O | 391,26 | 392 |
| 532 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 401,21 | 402 |
| 533 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O | 385,21 | 386 |
| 534 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 535 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 536 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O | 385,21 | 386 |

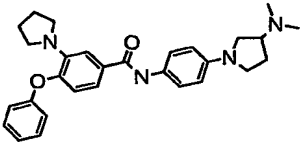
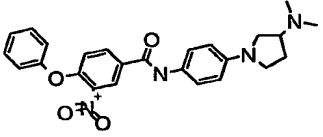
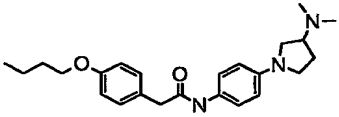
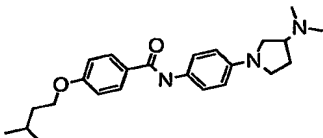
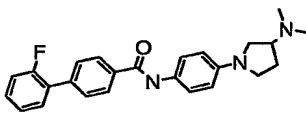
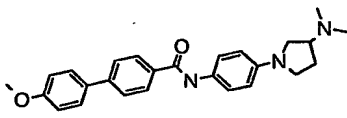
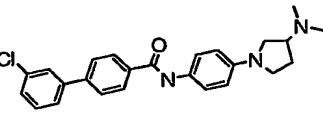
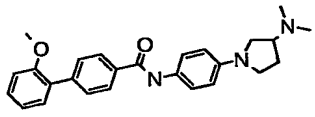
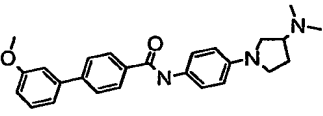
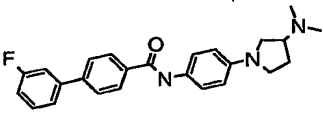
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 537 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O | 377,25 | 378 |
| 538 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 446,20 | 447 |
| 539 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O | 399,23 | 400 |
| 540 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 541 |  | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 443,26 | 444 |
| 542 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₄ | 463,22 | 464 |
| 543 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 544 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 401,21 | 402 |
| 545 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 405,24 | 406 |
| 546 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O | 413,25 | 414 |
| 547 |  | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O | 427,26 | 428 |

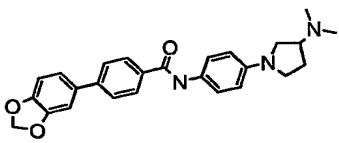
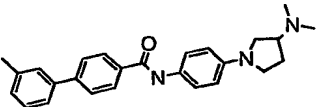
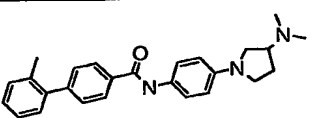
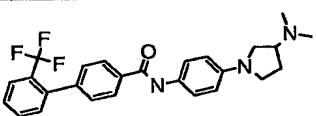
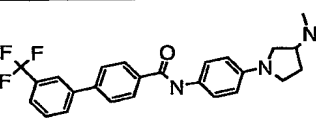
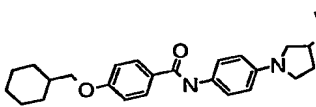
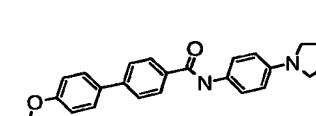
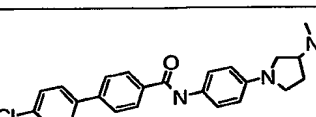
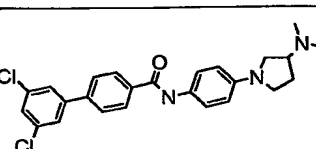
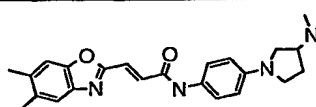
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 548 |  | C ₂₁ H ₂₂ FN ₅ O ₂ | 395,18 | 396 |
| 549 |  | C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 399,20 | 400 |
| 550 |  | C ₂₉ H ₃₅ N ₃ O | 441,28 | 442 |
| 551 |  | C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₄ | 454,14 | 455 |
| 552 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O ₂ | 419,20 | 420 |
| 553 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O | 399,23 | 400 |
| 554 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 555 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃ | 478,29 | 479 |
| 556 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O | 403,21 | 404 |
| 557 |  | C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ OS | 409,16 | 410 |
| 558 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 469,20 | 470 |

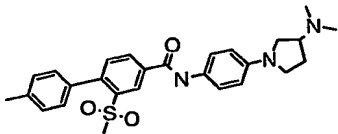
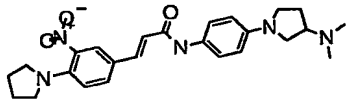
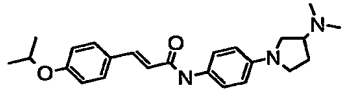
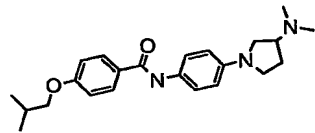
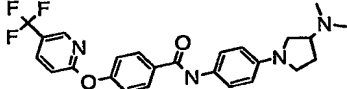
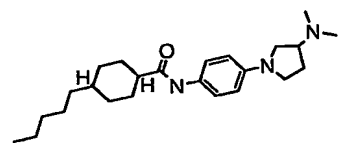
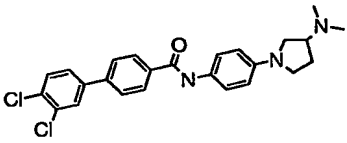
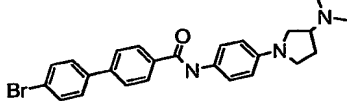
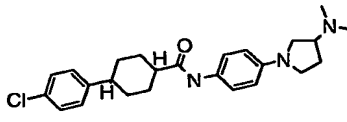
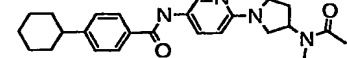
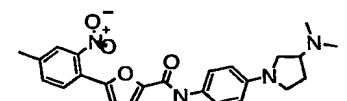
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 559 |  | C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 470,27 | 471 |
| 560 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 446,20 | 447 |
| 561 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 562 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 563 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O | 403,21 | 404 |
| 564 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 565 |  | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O | 419,18 | 420 |
| 566 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 567 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 568 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O | 403,21 | 404 |

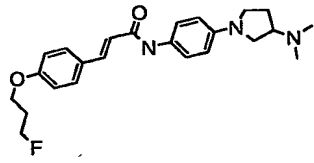
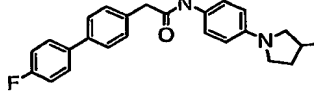
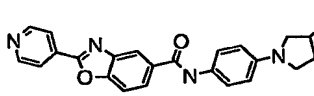
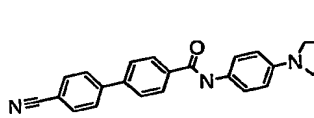
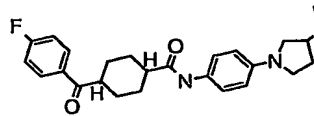
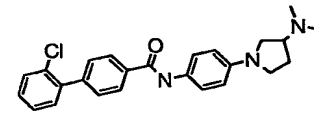
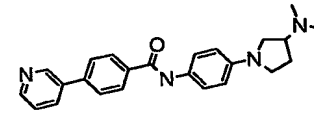
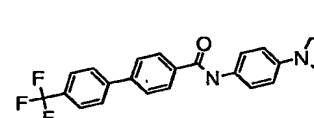
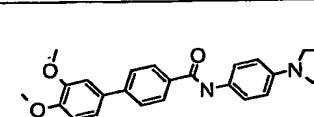
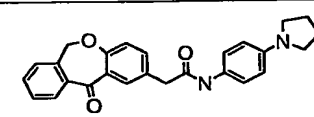
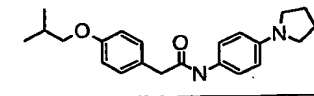
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 569 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 429,20 | 430 |
| 570 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O | 399,23 | 400 |
| 571 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O | 399,23 | 400 |
| 572 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O | 453,20 | 454 |
| 573 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O | 453,20 | 454 |
| 574 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 421,27 | 422 |
| 575 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 429,24 | 430 |
| 576 |  | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O | 419,18 | 420 |
| 577 |  | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O | 453,14 | 454 |
| 578 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 404,22 | 405 |

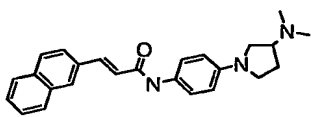
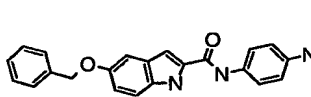
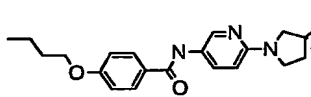
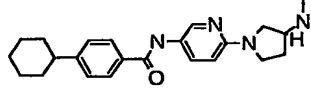
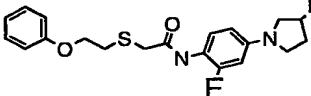
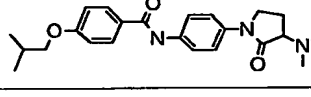
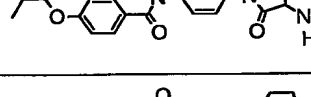
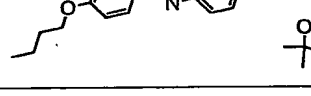
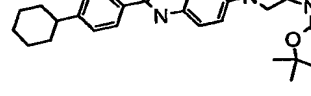
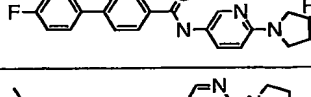
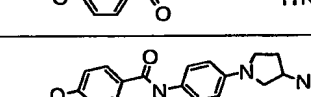

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 579 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃ S | 477,21 | 478 |
| 580 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O ₃ | 449,24 | 450 |
| 581 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 393,24 | 394 |
| 582 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 583 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ | 470,19 | 471 |
| 584 |  | C ₂₄ H ₃₉ N ₃ O | 385,31 | 386 |
| 585 |  | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O | 453,14 | 454 |
| 586 |  | C ₂₅ H ₂₆ BrN ₃ O | 463,13 | 464 |
| 587 |  | C ₂₅ H ₃₂ ClN ₃ O | 425,22 | 426 |
| 588 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 589 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₄ | 434,20 | 435 |

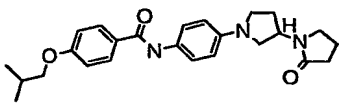
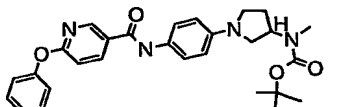
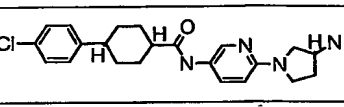
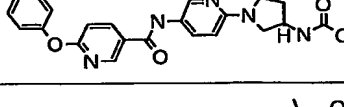
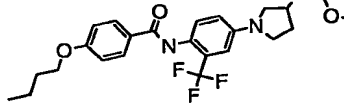
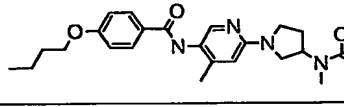
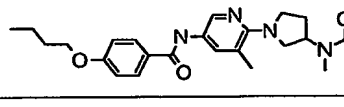
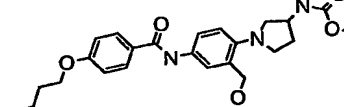
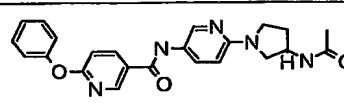
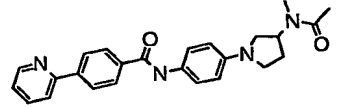
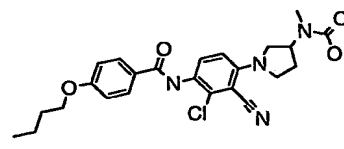
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 590 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,23 | 412 |
| 591 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 592 |  | C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 427,20 | 428 |
| 593 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O | 410,21 | 411 |
| 594 |  | C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 437,25 | 438 |
| 595 |  | C ₂₅ H ₂₆ ClN ₃ O | 419,18 | 420 |
| 596 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 597 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O | 453,20 | 454 |
| 598 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 445,24 | 446 |
| 599 |  | C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 455,22 | 456 |
| 600 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 601 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O | 385,21 | 386 |
| 602 |  | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 454,24 | 455 |
| 603 |  | C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 468,27 | 469 |
| 604 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃ | 478,29 | 479 |
| 605 |  | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ S | 417,55 | 418 |
| 606 |  | C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 395,22 | 396 |
| 607 |  | C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 447,25 | 448 |
| 608 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₄ | 467,28 | 468 |
| 609 |  | C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₃ | 477,30 | 478 |
| 610 |  | C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₃ | 476,22 | 477 |
| 611 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₄ | 454,26 | 455 |
| 612 |  | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 433,27 | 434 |

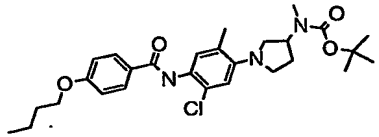
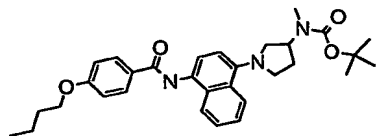
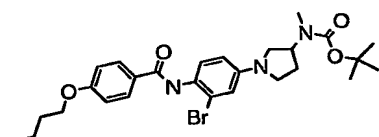
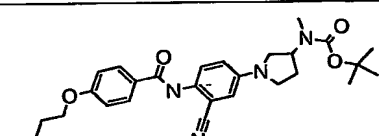
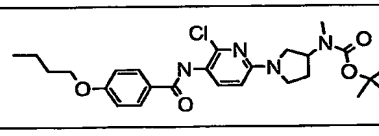
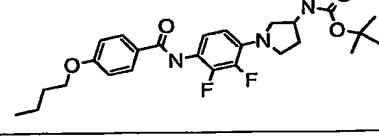
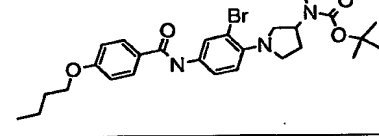
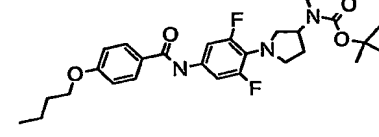
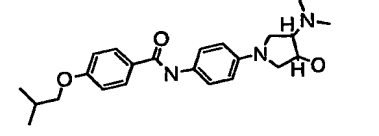
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 613 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 421,24 | 422 |
| 614 |  | C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₄ | 488,24 | 489 |
| 615 |  | C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ | 498,24 | 499 |
| 616 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₄ | 475,22 | 476 |
| 617 |  | C ₂₈ H ₃₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 535,27 | 536 |
| 618 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₄ | 482,29 | 483 |
| 619 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₄ | 482,29 | 483 |
| 620 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₅ | 497,29 | 498 |
| 621 |  | C ₂₃ H ₂₃ N ₅ O ₃ | 417,18 | 418 |
| 622 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 414,21 | 415 |
| 623 |  | C ₂₈ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ | 526,23 | 527 |

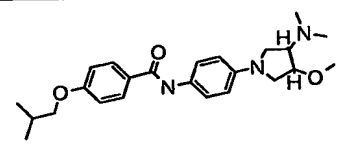
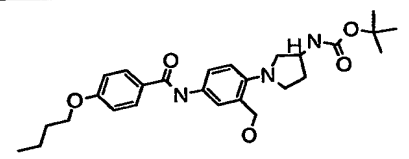
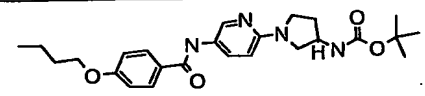
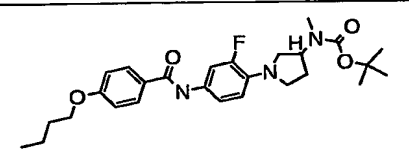
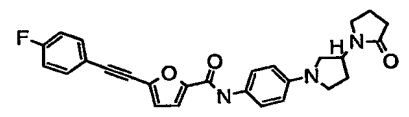
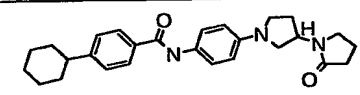
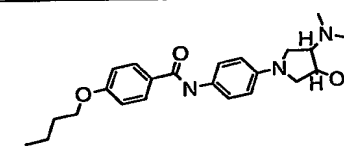
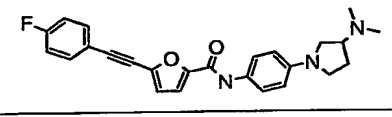
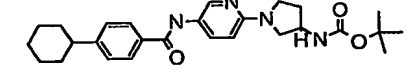
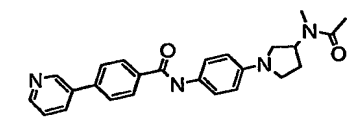
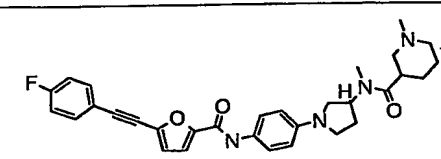
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 624 | | C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₄ | 481,29 | 482 |
| 625 | | C ₂₇ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ | 501,24 | 502 |
| 626 | | C ₂₇ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₄ | 503,26 | 504 |
| 627 | | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 485,27 | 486 |
| 628 | | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 485,27 | 486 |
| 629 | | C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₄ | 481,29 | 482 |
| 630 | | C ₂₈ H ₃₆ F ₃ N ₃ O ₄ | 535,27 | 536 |
| 631 | | C ₂₇ H ₃₅ ClFN ₃ O ₄ | 519,23 | 520 |
| 632 | | C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 492,27 | 493 |

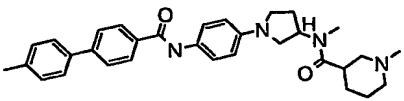
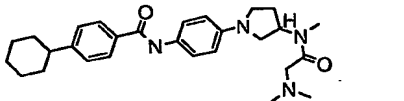
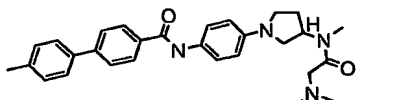
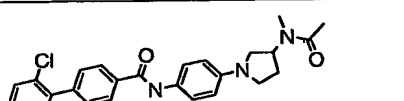
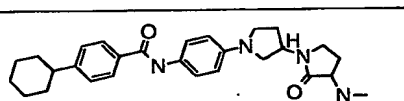
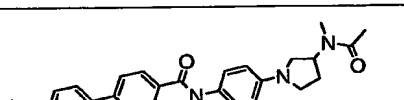
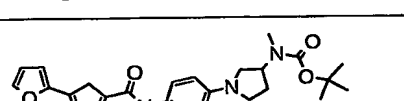
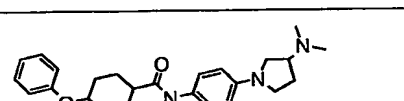
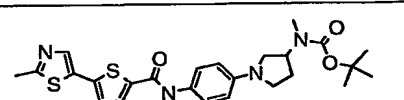
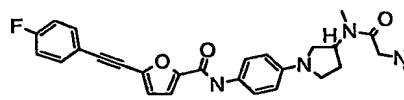
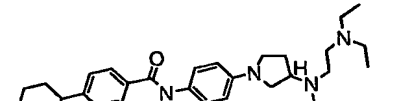
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 633 |  | C ₂₈ H ₃₈ ClN ₃ O ₄ | 515,26 | 516 |
| 634 |  | C ₃₁ H ₃₉ N ₃ O ₄ | 517,29 | 518 |
| 635 |  | C ₂₇ H ₃₆ BrN ₃ O ₄ | 545,19 | 546 |
| 636 |  | C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 492,27 | 493 |
| 637 |  | C ₂₆ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ | 502,23 | 503 |
| 638 |  | C ₂₇ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₄ | 503,26 | 504 |
| 639 |  | C ₂₇ H ₃₆ BrN ₃ O ₄ | 545,19 | 546 |
| 640 |  | C ₂₇ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₄ | 503,26 | 504 |
| 641 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 397,24 | 398 |

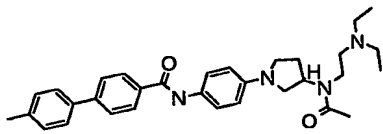
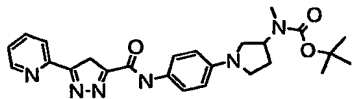
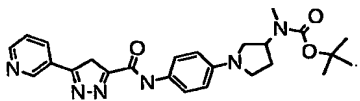
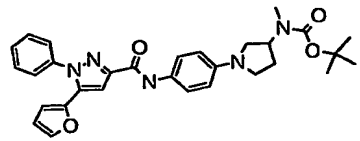
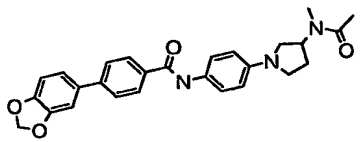
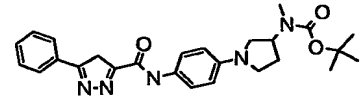
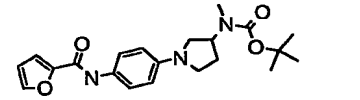
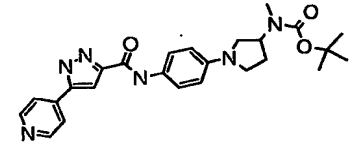
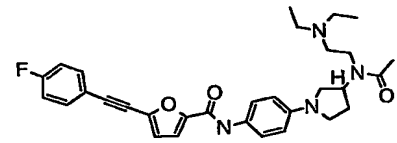
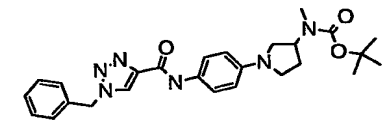
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 642 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 411,25 | 412 |
| 643 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₅ | 483,27 | 484 |
| 644 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₄ | 454,26 | 455 |
| 645 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 485,27 | 486 |
| 646 |  | C ₂₇ H ₂₄ FN ₃ O ₃ | 457,18 | 458 |
| 647 |  | C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 431,26 | 432 |
| 648 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 397,24 | 398 |
| 649 |  | C ₂₅ H ₂₄ FN ₃ O ₂ | 417,18 | 418 |
| 650 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃ | 464,28 | 465 |
| 651 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 414,21 | 415 |
| 652 |  | C ₃₁ H ₃₃ FN ₄ O ₃ | 528,25 | 529 |

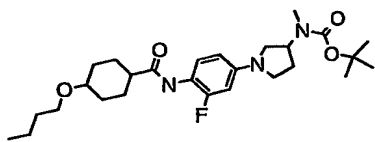
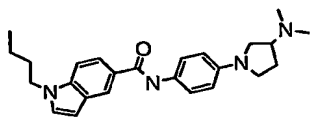
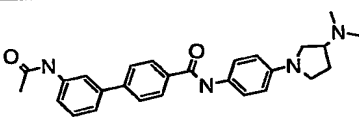
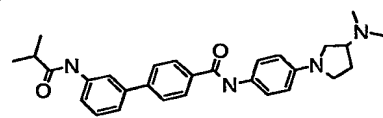
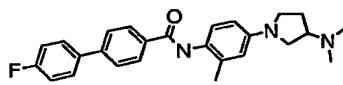
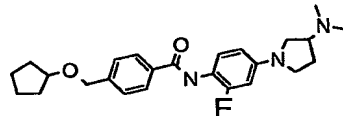
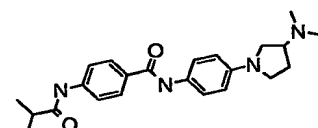
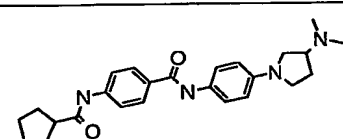
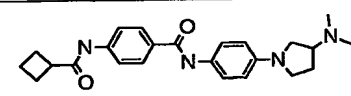
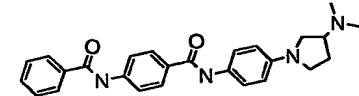
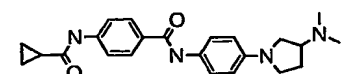
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--------------|---------------------------|------------------|
| 653 |  | C32H38N4O2 | 510,30 | 511 |
| 654 |  | C28H38N4O2 | 462,30 | 463 |
| 655 |  | C29H34N4O2 | 470,27 | 471 |
| 656 |  | C26H26ClN3O2 | 447,17 | 448 |
| 657 |  | C29H38N4O2 | 474,30 | 475 |
| 658 |  | C27H29N3O3 | 443,22 | 444 |
| 659 |  | C24H29N5O4 | 451,22 | 452 |
| 660 |  | C25H33N3O2 | 407,26 | 408 |
| 661 |  | C25H30N4O3S2 | 498,18 | 499 |
| 662 |  | C28H29FN4O3 | 488,22 | 489 |
| 663 |  | C31H44N4O2 | 504,35 | 505 |

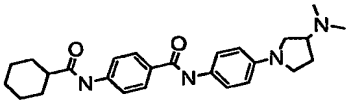
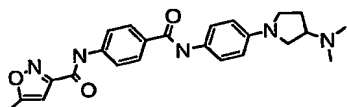
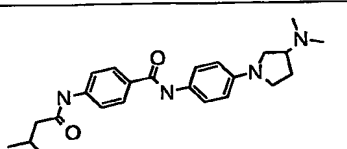
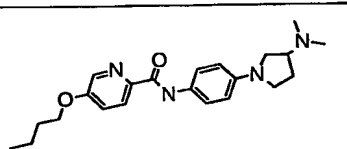
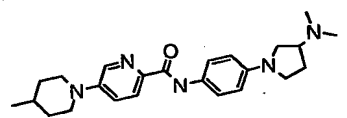
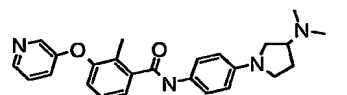
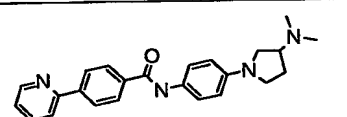
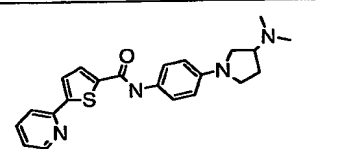
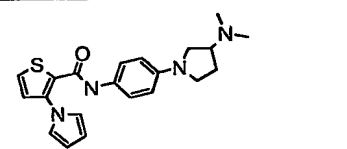
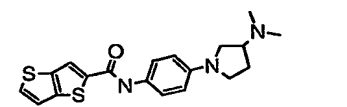
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 664 |  | C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₂ | 512,32 | 513 |
| 665 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃ | 462,24 | 463 |
| 666 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃ | 462,24 | 463 |
| 667 |  | C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₄ | 527,25 | 528 |
| 668 |  | C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 457,20 | 458 |
| 669 |  | C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃ | 461,24 | 462 |
| 670 |  | C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 385,20 | 386 |
| 671 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₃ | 462,24 | 463 |
| 672 |  | C ₃₁ H ₃₅ FN ₄ O ₃ | 530,27 | 531 |
| 673 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₃ | 476,25 | 477 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 674 |  | C ₂₇ H ₄₂ FN ₃ O ₄ | 491,32 | 492 |
| 675 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O | 404,26 | 405 |
| 676 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 677 |  | C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 470,27 | 471 |
| 678 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 679 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,55 | 426 |
| 680 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 394,24 | 395 |
| 681 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 682 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 683 |  | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 428,22 | 429 |
| 684 |  | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 392,22 | 393 |

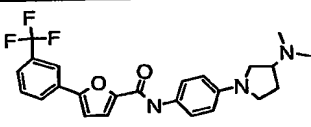
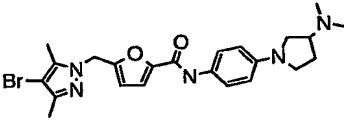
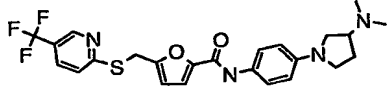
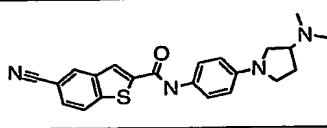
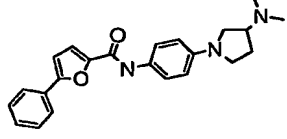
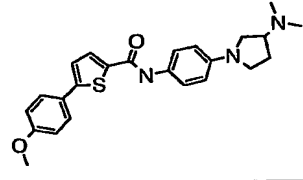
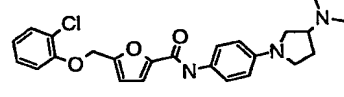
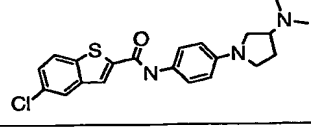
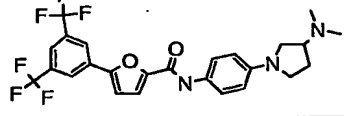
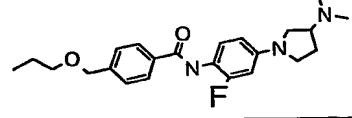
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 685 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 686 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ | 433,21 | 434 |
| 687 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |
| 688 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 689 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O | 407,27 | 408 |
| 690 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 416,22 | 417 |
| 691 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 692 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS | 392,17 | 393 |
| 693 |  | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS | 380,17 | 381 |
| 694 |  | C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS ₂ | 371,11 | 372 |

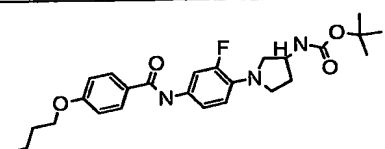
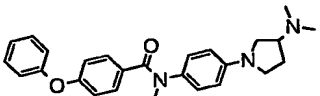
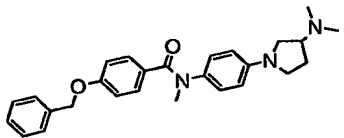
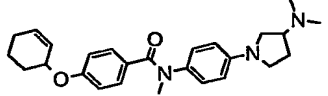
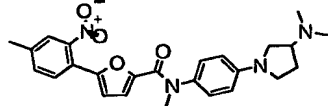
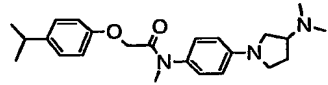
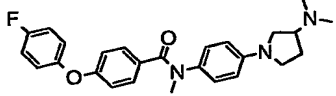
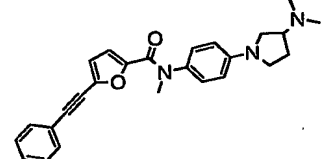
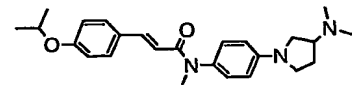
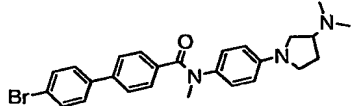
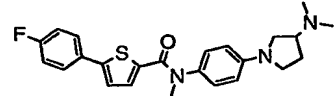
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 695 | | C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ | 409,16 | 410 |
| 696 | | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ OS | 413,13 | 414 |
| 697 | | C ₂₁ H ₂₁ ClFN ₃ O ₂ | 417,11 | 418 |
| 698 | | C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 433,08 | 434 |
| 699 | | C ₂₁ H ₂₁ ClN ₄ O ₃ S | 444,10 | 445 |
| 700 | | C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S | 463,09 | 464 |
| 701 | | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ S | 429,13 | 430 |
| 702 | | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S | 427,15 | 428 |
| 703 | | C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ S | 455,14 | 456 |
| 704 | | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₂ S | 463,17 | 464 |
| 705 | | C ₂₄ H ₂₃ ClF ₃ N ₃ O ₂ | 477,14 | 478 |

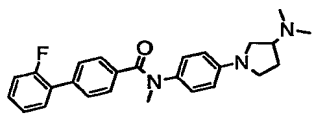
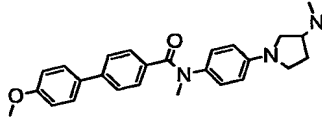
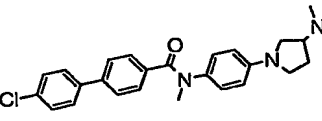
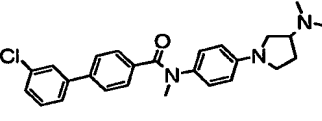
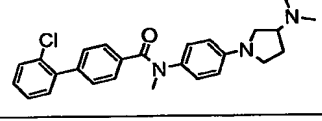
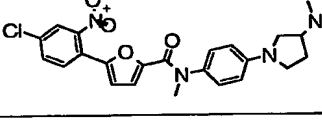
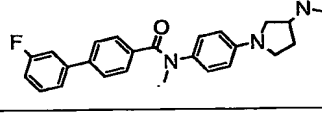
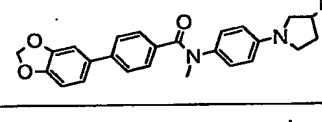
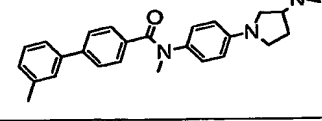
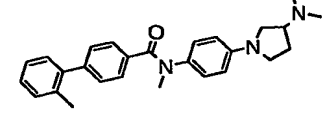
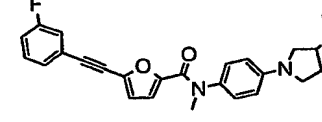
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 706 |  | C ₂₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 443,18 | 444 |
| 707 |  | C ₂₃ H ₂₈ BrN ₅ O ₂ | 485,14 | 486 |
| 708 |  | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₂ S | 490,17 | 491 |
| 709 |  | C ₂₂ H ₂₂ N ₄ OS | 390,15 | 391 |
| 710 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 375,20 | 376 |
| 711 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 421,18 | 422 |
| 712 |  | C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ | 439,17 | 440 |
| 713 |  | C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ OS | 399,12 | 400 |
| 714 |  | C ₂₅ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₂ | 511,17 | 512 |
| 715 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,51 | 400 |

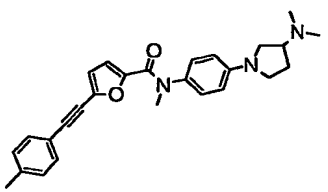
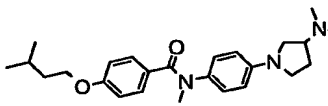
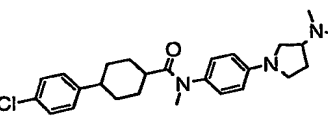
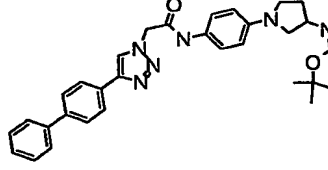
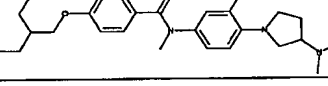
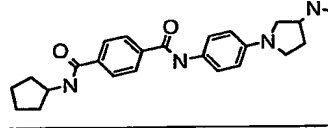
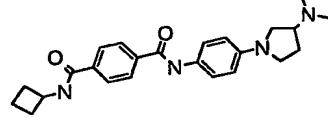
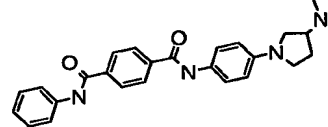
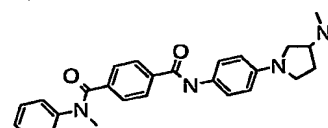
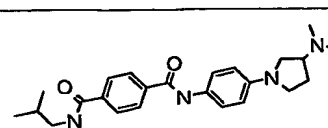
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 716 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 471,25 | 472 |
| 717 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 718 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 429,24 | 430 |
| 719 |  | C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 419,26 | 420 |
| 720 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄ | 448,21 | 449 |
| 721 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 722 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 723 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 413,21 | 414 |
| 724 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 407,26 | 408 |
| 725 |  | C ₂₆ H ₂₈ BrN ₃ O | 477,14 | 478 |
| 726 |  | C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ OS | 423,18 | 424 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 727 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 728 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 429,24 | 430 |
| 729 |  | C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O | 433,19 | 434 |
| 730 |  | C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O | 433,19 | 434 |
| 731 |  | C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O | 433,19 | 434 |
| 732 |  | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ | 468,16 | 469 |
| 733 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 734 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 443,22 | 444 |
| 735 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O | 413,25 | 414 |
| 736 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O | 413,25 | 414 |
| 737 |  | C ₂₆ H ₂₆ FN ₃ O ₂ | 431,20 | 432 |

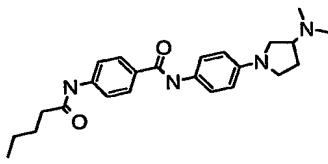
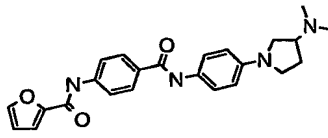
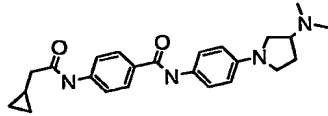
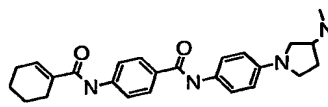
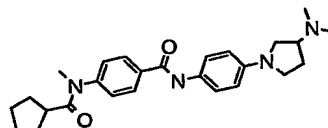
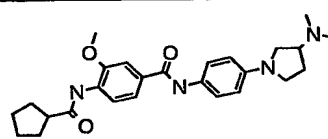
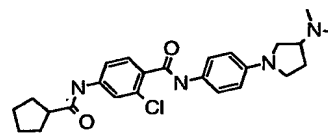
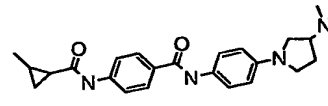
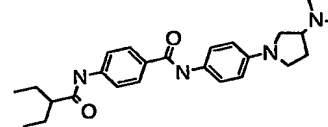
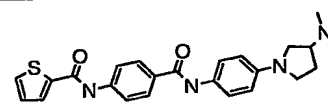
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 738 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 739 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |
| 740 |  | C ₂₆ H ₃₄ ClN ₃ O | 439,24 | 440 |
| 741 |  | C ₃₂ H ₃₆ N ₆ O ₃ | 552,28 | 553 |
| 742 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 411,59 | 412 |
| 743 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 744 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 745 |  | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 428,22 | 429 |
| 746 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 747 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |

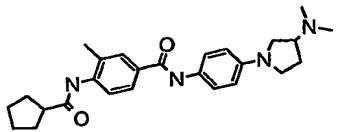
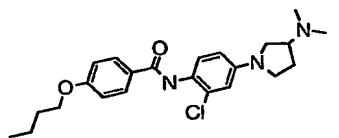
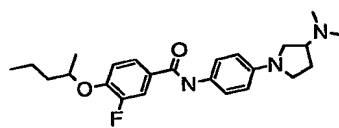
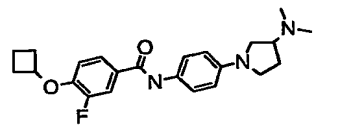
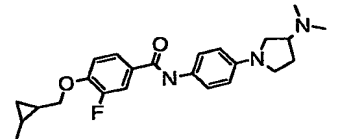
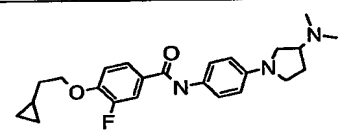
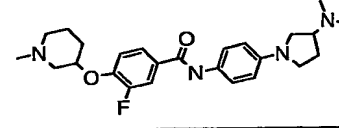
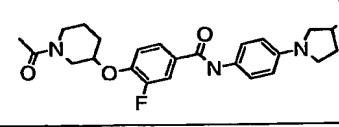
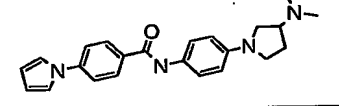
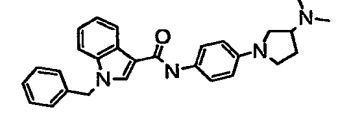
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 748 | | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 749 | | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |
| 750 | | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 751 | | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 752 | | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |
| 753 | | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 754 | | C ₂₇ H ₃₅ FN ₄ O ₆ | 530,25 | 531 |
| 755 | | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |
| 756 | | C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 446,21 | 447 |
| 757 | | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |

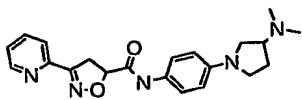
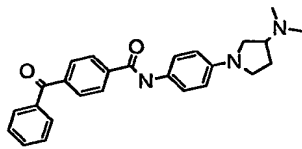
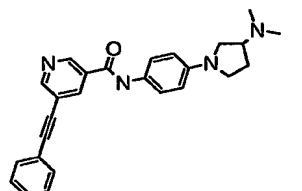
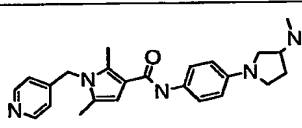
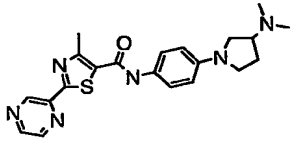
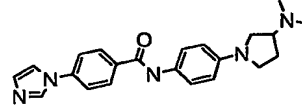
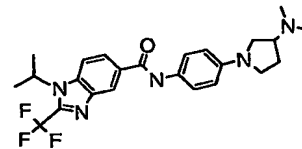
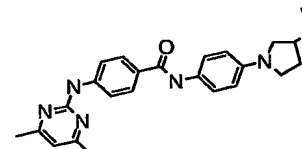
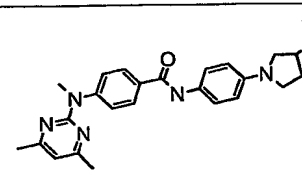
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 758 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 408,25 | 409 |
| 759 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 418,20 | 419 |
| 760 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 761 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 432,25 | 433 |
| 762 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 763 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₃ | 450,26 | 451 |
| 764 |  | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 454,21 | 455 |
| 765 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 766 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |
| 767 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 434,18 | 435 |

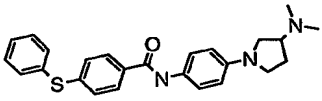
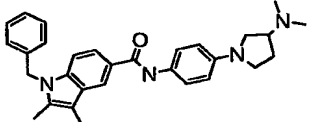
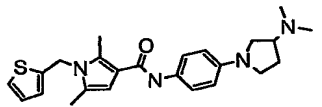
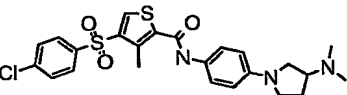
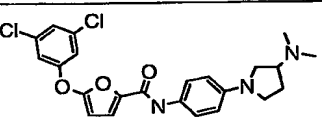
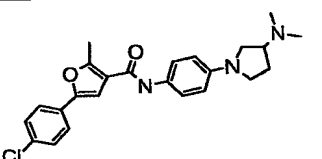
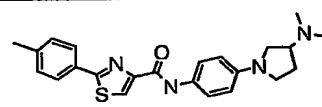
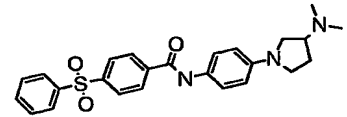
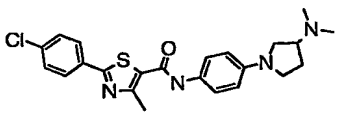
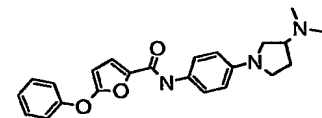
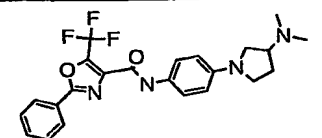
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 768 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 769 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 415,20 | 416 |
| 770 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 771 |  | C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 397,22 | 398 |
| 772 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,23 | 412 |
| 773 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,23 | 412 |
| 774 |  | C ₂₅ H ₃₃ FN ₄ O ₂ | 440,26 | 441 |
| 775 |  | C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₃ | 468,25 | 469 |
| 776 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O | 374,21 | 375 |
| 777 |  | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O | 438,24 | 439 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 778 |  | C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 379,20 | 380 |
| 779 |  | C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 413,21 | 414 |
| 780 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O | 410,21 | 411 |
| 781 |  | C ₂₅ H ₃₁ N ₅ O | 417,25 | 418 |
| 782 |  | C ₂₁ H ₂₄ N ₆ OS | 408,17 | 409 |
| 783 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O | 375,21 | 376 |
| 784 |  | C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₅ O | 459,23 | 460 |
| 785 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O | 430,25 | 431 |
| 786 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O | 444,26 | 445 |

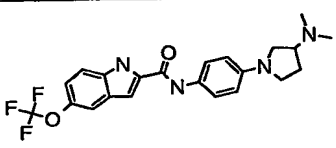
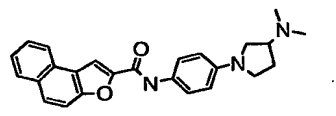
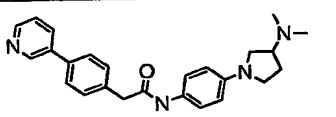
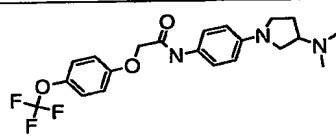
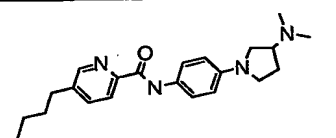
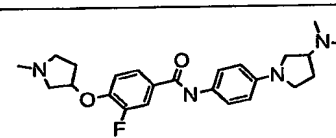
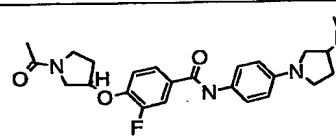
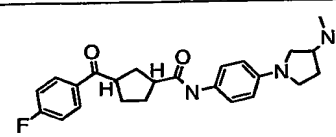
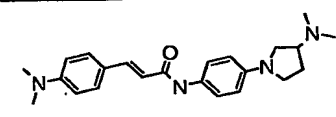
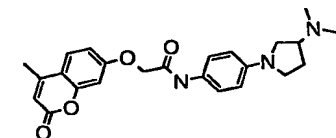
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 787 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ OS | 417,19 | 418 |
| 788 |  | C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O | 466,27 | 467 |
| 789 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ OS | 422,21 | 423 |
| 790 |  | C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S ₂ | 503,11 | 504 |
| 791 |  | C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ | 459,11 | 460 |
| 792 |  | C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 423,17 | 424 |
| 793 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS | 406,18 | 407 |
| 794 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₃ S | 449,18 | 450 |
| 795 |  | C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ OS | 440,14 | 441 |
| 796 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 391,19 | 392 |
| 797 |  | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ | 444,18 | 445 |

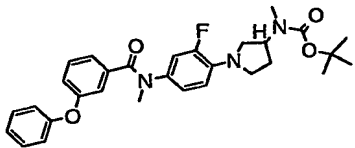
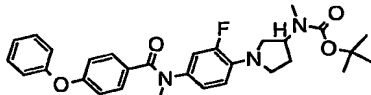
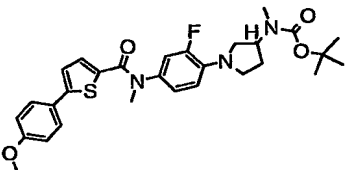
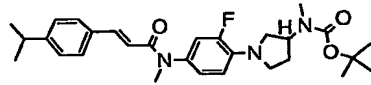
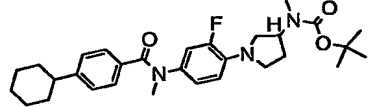
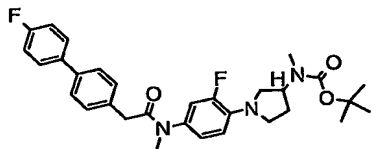
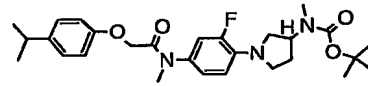
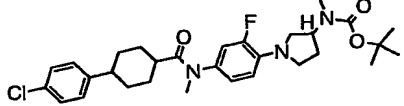
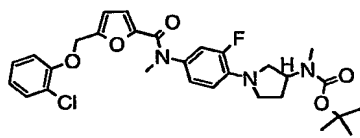
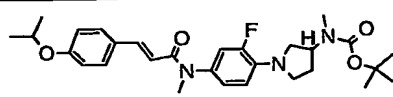
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 798 | | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ | 408,22 | 409 |
| 799 | | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O | 402,24 | 403 |
| 800 | | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 801 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O | 439,24 | 440 |
| 802 | | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ | 419,18 | 420 |
| 803 | | C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 379,19 | 380 |
| 804 | | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O | 360,20 | 361 |
| 805 | | C ₂₂ H ₂₃ F ₄ N ₃ O | 421,18 | 422 |
| 806 | | C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 379,23 | 380 |
| 807 | | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 808 | | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O | 431,24 | 432 |

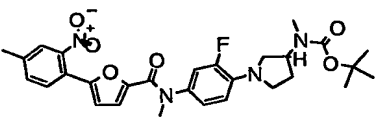
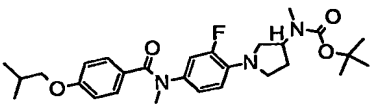
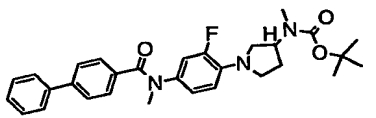
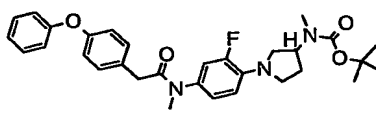
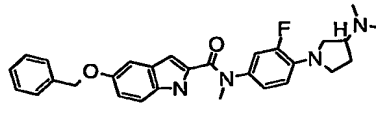
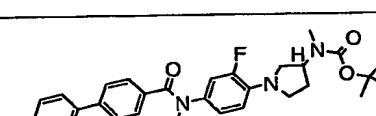
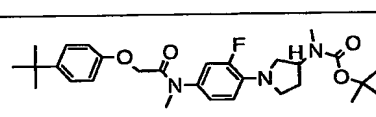
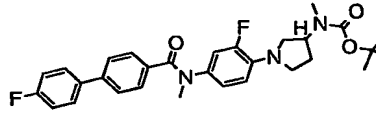
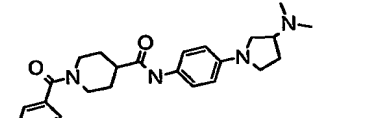
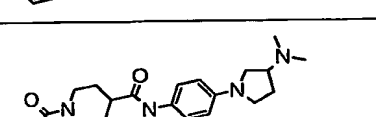
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 809 |  | C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ | 432,18 | 433 |
| 810 |  | C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 399,20 | 400 |
| 811 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O | 400,23 | 401 |
| 812 |  | C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 423,18 | 424 |
| 813 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O | 366,24 | 367 |
| 814 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 426,24 | 427 |
| 815 |  | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₃ | 454,24 | 455 |
| 816 |  | C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 423,23 | 424 |
| 817 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O | 378,24 | 379 |
| 818 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 421,20 | 422 |

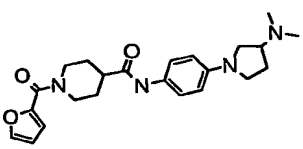
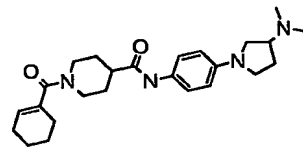
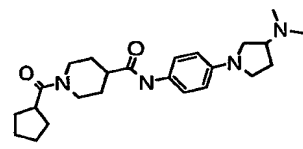
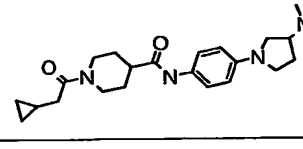
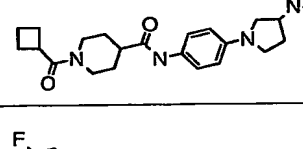
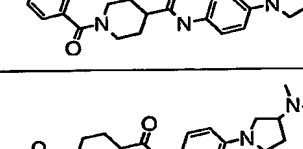
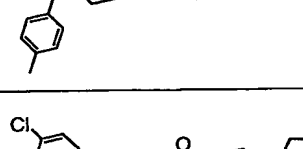
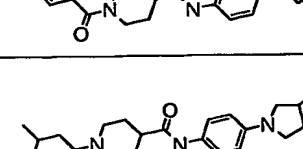
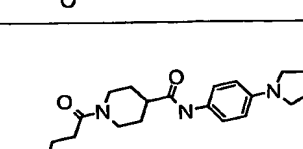
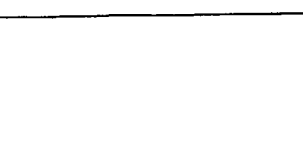
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 819 |  | C ₃₀ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 519,25 | 520 |
| 820 |  | C ₃₀ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 519,25 | 520 |
| 821 |  | C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₄ S | 539,22 | 540 |
| 822 |  | C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 495,29 | 496 |
| 823 |  | C ₃₀ H ₄₀ FN ₃ O ₃ | 509,30 | 510 |
| 824 |  | C ₃₁ H ₃₅ F ₂ N ₃ O ₃ | 535,27 | 536 |
| 825 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 499,29 | 500 |
| 826 |  | C ₃₀ H ₃₉ ClFN ₃ O ₃ | 543,27 | 544 |
| 827 |  | C ₂₉ H ₃₃ ClFN ₃ O ₅ | 557,21 | 558 |
| 828 |  | C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 511,29 | 512 |

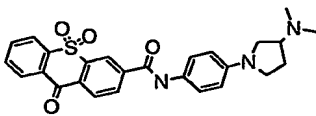
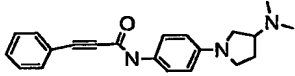
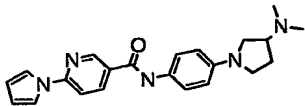
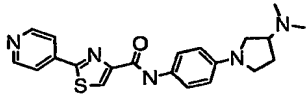
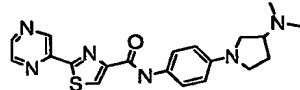
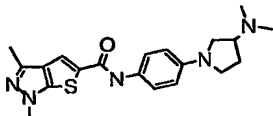
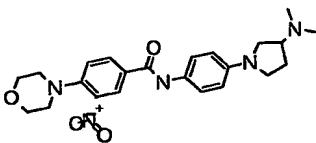
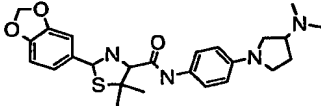
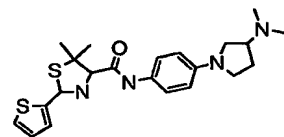
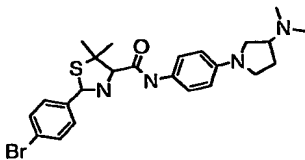
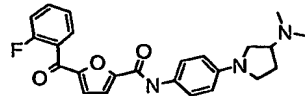
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 829 |  | C ₂₉ H ₃₃ FN ₄ O ₆ | 552,24 | 553 |
| 830 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 499,29 | 500 |
| 831 |  | C ₃₀ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 503,26 | 504 |
| 832 |  | C ₃₁ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 533,27 | 534 |
| 833 |  | C ₃₃ H ₃₇ FN ₄ O ₄ | 572,28 | 573 |
| 834 |  | C ₃₁ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 517,27 | 518 |
| 835 |  | C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O ₄ | 513,30 | 514 |
| 836 |  | C ₃₀ H ₃₃ F ₂ N ₃ O ₃ | 521,25 | 522 |
| 837 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 838 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S | 426,21 | 427 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 839 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 410,23 | 411 |
| 840 |  | C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 424,28 | 425 |
| 841 |  | C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 412,28 | 413 |
| 842 |  | C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 398,27 | 399 |
| 843 |  | C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 398,27 | 399 |
| 844 |  | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 438,24 | 439 |
| 845 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 846 |  | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 454,21 | 455 |
| 847 |  | C ₂₃ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 400,28 | 401 |
| 848 |  | C ₂₃ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 400,28 | 401 |

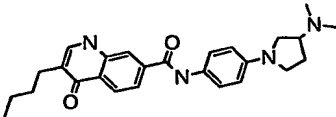
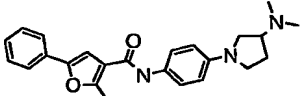
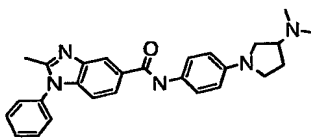
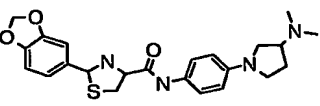
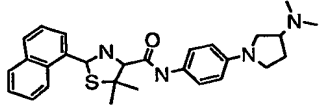
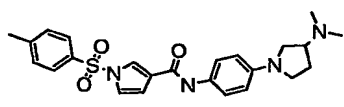
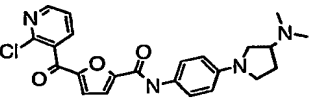
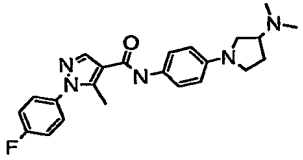
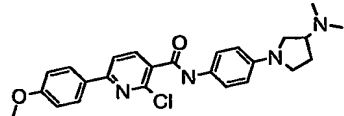
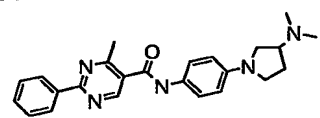
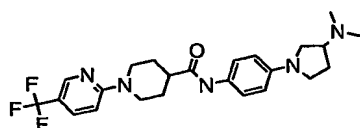
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 849 |  | C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄ S | 475,16 | 476 |
| 850 |  | C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O | 333,18 | 334 |
| 851 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O | 375,21 | 376 |
| 852 |  | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ OS | 393,16 | 394 |
| 853 |  | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ OS | 394,16 | 395 |
| 854 |  | C ₂₀ H ₂₅ N ₅ OS | 383,18 | 384 |
| 855 |  | C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₄ | 439,22 | 440 |
| 856 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S | 468,22 | 469 |
| 857 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ OS ₂ | 430,19 | 431 |
| 858 |  | C ₂₄ H ₃₁ BrN ₄ OS | 502,14 | 503 |
| 859 |  | C ₂₄ H ₂₄ FN ₃ O ₃ | 421,18 | 422 |

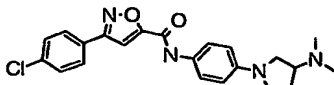
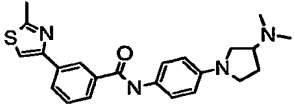
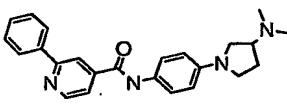
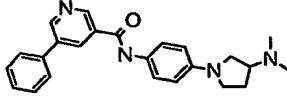
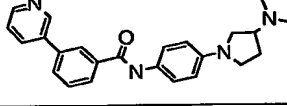
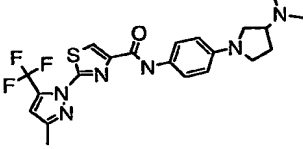
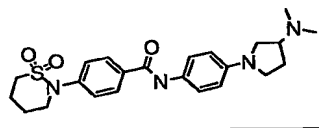
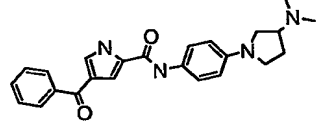
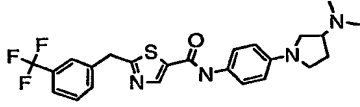
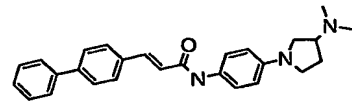
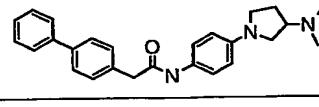
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 860 | | C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O | 470,19 | 471 |
| 861 | | C ₂₃ H ₃₁ N ₅ OS | 425,23 | 426 |
| 862 | | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₅ S | 462,19 | 463 |
| 863 | | C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₄ S | 460,21 | 461 |
| 864 | | C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O | 439,24 | 440 |
| 865 | | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 391,20 | 392 |
| 866 | | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₄ S | 479,19 | 480 |
| 867 | | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ OS | 460,15 | 461 |
| 868 | | C ₂₂ H ₂₉ N ₇ O ₂ | 423,24 | 424 |
| 869 | | C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O | 426,22 | 427 |

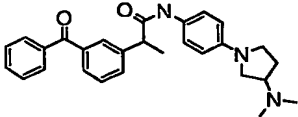
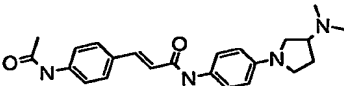
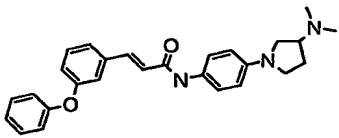
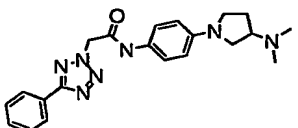
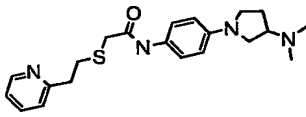
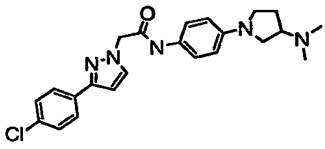
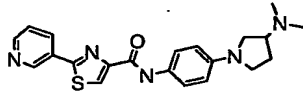
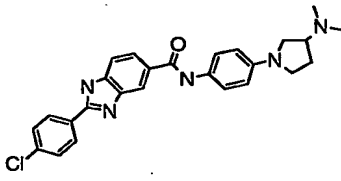
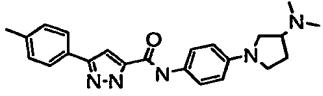
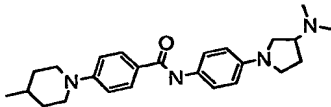
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 870 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 432,25 | 433 |
| 871 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 389,21 | 390 |
| 872 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O | 439,24 | 440 |
| 873 |  | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 440,19 | 441 |
| 874 |  | C ₂₈ H ₃₄ N ₄ OS | 474,24 | 475 |
| 875 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 452,19 | 453 |
| 876 |  | C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ | 438,15 | 439 |
| 877 |  | C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O | 407,21 | 408 |
| 878 |  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 450,18 | 451 |
| 879 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O | 401,22 | 402 |
| 880 |  | C ₂₄ H ₃₀ F ₃ N ₅ O | 461,24 | 462 |

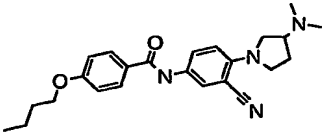
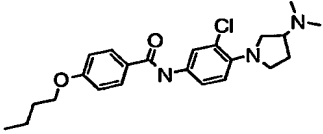
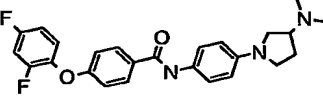
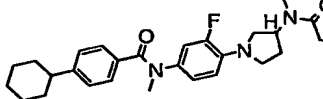
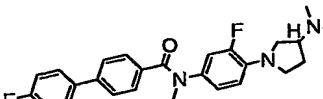
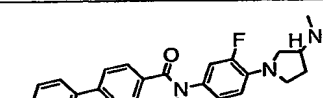
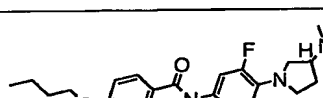
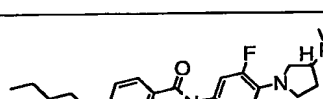
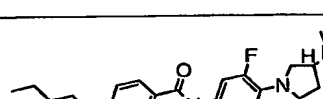
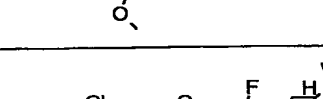
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 881 |  | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ | 410,15 | 411 |
| 882 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS | 406,18 | 407 |
| 883 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 884 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 885 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 886 |  | C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₆ OS | 464,16 | 465 |
| 887 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ S | 442,20 | 443 |
| 888 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 402,21 | 403 |
| 889 |  | C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₄ OS | 474,17 | 475 |
| 890 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O | 411,23 | 412 |
| 891 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O | 399,23 | 400 |

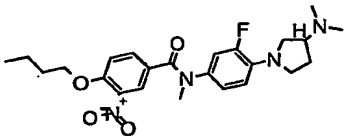
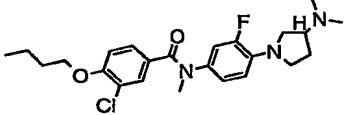
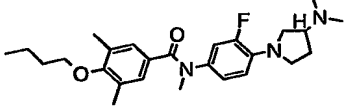
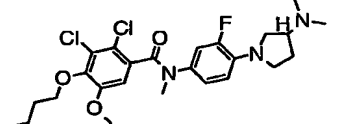
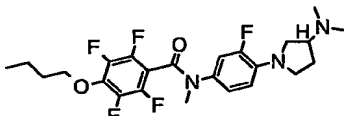
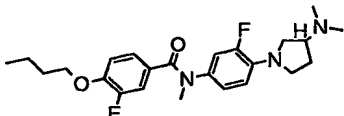
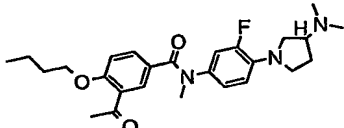
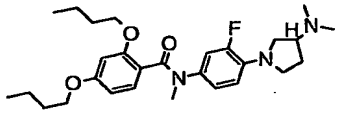
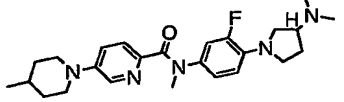
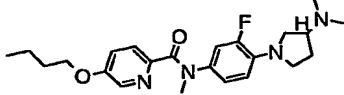
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 892 |  | C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 441,24 | 442 |
| 893 |  | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 392,22 | 393 |
| 894 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 895 |  | C ₂₁ H ₂₅ N ₇ O | 391,21 | 392 |
| 896 |  | C ₂₁ H ₂₈ N ₄ OS | 384,20 | 385 |
| 897 |  | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O | 423,18 | 424 |
| 898 |  | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ OS | 393,16 | 394 |
| 899 |  | C ₂₆ H ₂₆ ClN ₅ O | 459,18 | 460 |
| 900 |  | C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O | 389,22 | 390 |
| 901 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O | 406,27 | 407 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 902 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 903 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 415,20 | 416 |
| 904 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂ | 437,19 | 438 |
| 905 |  | C ₂₉ H ₃₉ FN ₄ O ₂ | 494,31 | 495 |
| 906 |  | C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₄ O ₂ | 506,25 | 507 |
| 907 |  | C ₃₀ H ₃₅ FN ₄ O ₂ | 502,27 | 503 |
| 908 |  | C ₂₇ H ₃₇ FN ₄ O ₃ | 484,29 | 485 |
| 909 |  | C ₂₇ H ₃₇ FN ₄ O ₃ | 484,29 | 485 |
| 910 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 911 |  | C ₂₄ H ₃₀ Cl ₂ FN ₃ O ₂ | 481,17 | 482 |

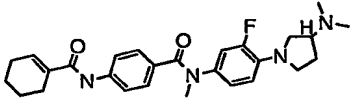
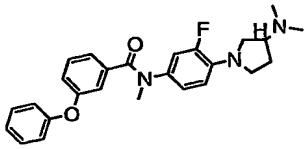
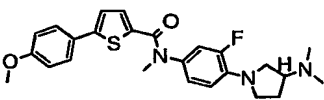
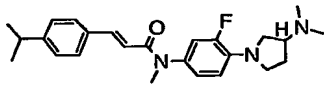
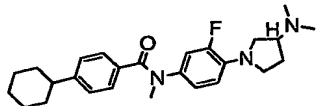
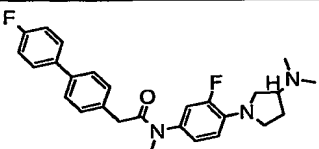
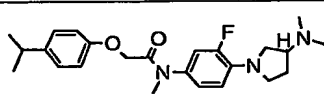
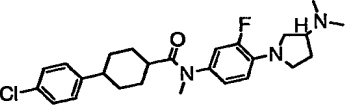
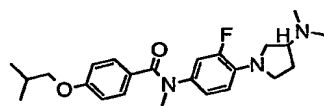
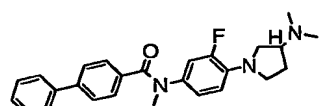
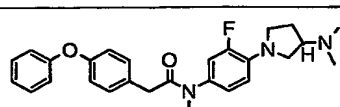
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 912 |  | C ₂₄ H ₃₁ FN ₄ O ₄ | 458,23 | 459 |
| 913 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ | 447,21 | 448 |
| 914 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 441,28 | 442 |
| 915 |  | C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ FN ₃ O ₃ | 511,18 | 512 |
| 916 |  | C ₂₄ H ₂₈ F ₅ N ₃ O ₂ | 485,21 | 486 |
| 917 |  | C ₂₄ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 431,24 | 432 |
| 918 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 455,26 | 456 |
| 919 |  | C ₂₈ H ₄₀ FN ₃ O ₃ | 485,30 | 486 |
| 920 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₅ O | 439,27 | 440 |
| 921 |  | C ₂₃ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 414,24 | 415 |

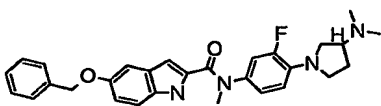
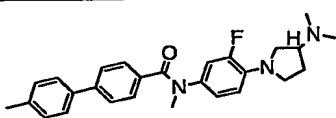
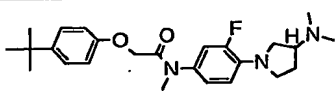
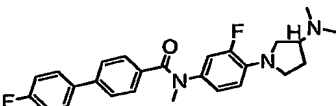
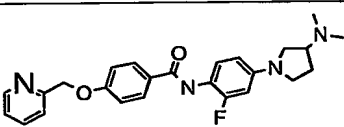
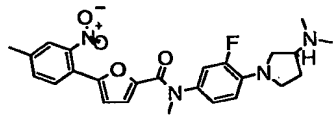
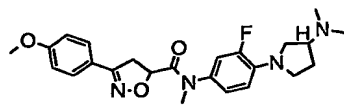
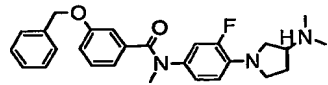
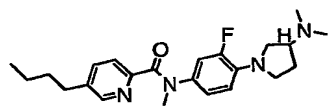
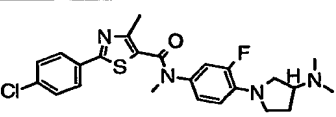
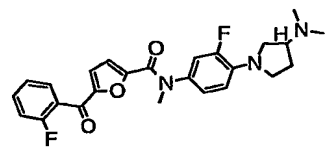
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 922 | | C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₃ | 423,20 | 424 |
| 923 | | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 924 | | C ₂₆ H ₃₃ FN ₄ O ₂ | 452,26 | 453 |
| 925 | | C ₂₆ H ₃₂ ClFN ₄ O ₂ | 486,22 | 487 |
| 926 | | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 438,24 | 439 |
| 927 | | C ₂₆ H ₃₁ F ₃ N ₄ O ₃ | 504,23 | 505 |
| 928 | | C ₂₆ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ | 484,22 | 485 |
| 929 | | C ₂₅ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ | 454,21 | 455 |
| 930 | | C ₂₄ H ₃₁ ClFN ₃ O ₂ | 447,21 | 448 |
| 931 | | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |

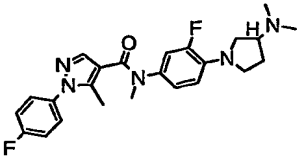
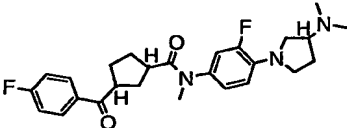
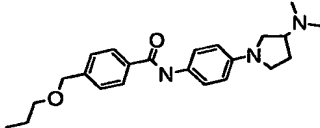
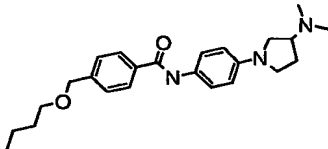
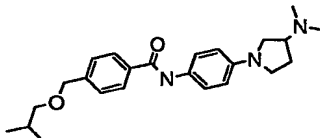
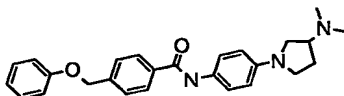
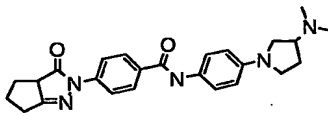
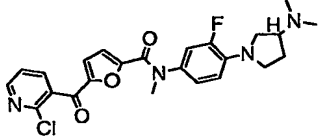
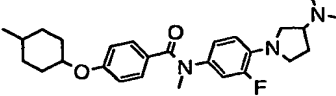
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 932 |  | C ₂₇ H ₃₃ FN ₄ O ₂ | 464,26 | 465 |
| 933 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 934 |  | C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₂ S | 453,19 | 454 |
| 935 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O | 409,25 | 410 |
| 936 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O | 423,27 | 424 |
| 937 |  | C ₂₇ H ₂₉ F ₂ N ₃ O | 449,23 | 450 |
| 938 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 939 |  | C ₂₆ H ₃₃ ClFN ₃ O | 457,23 | 458 |
| 940 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 941 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 942 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 447,23 | 448 |

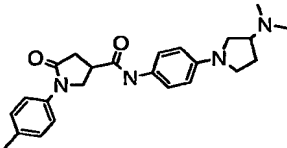
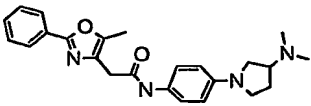
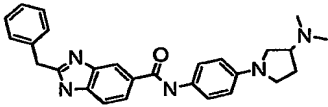
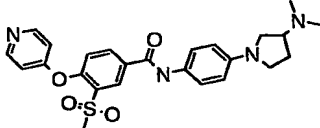
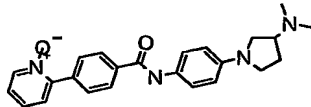
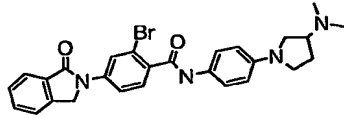
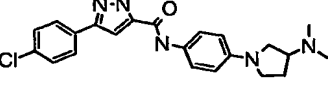
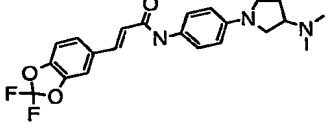
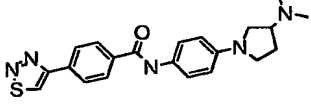
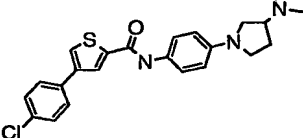
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 943 |  | C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 486,24 | 487 |
| 944 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O | 431,24 | 432 |
| 945 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 946 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₃ O | 435,21 | 436 |
| 947 |  | C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 434,52 | 435 |
| 948 |  | C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₄ | 466,20 | 467 |
| 949 |  | C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₃ | 440,22 | 441 |
| 950 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 447,23 | 448 |
| 951 |  | C ₂₃ H ₃₁ FN ₄ O | 398,25 | 399 |
| 952 |  | C ₂₄ H ₂₆ ClFN ₄ OS | 472,15 | 473 |
| 953 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₃ | 453,19 | 454 |

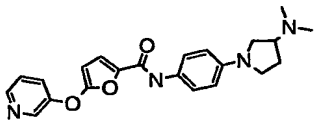
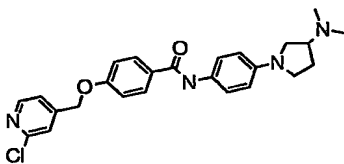
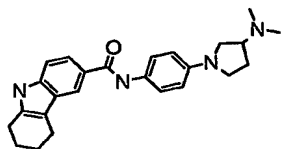
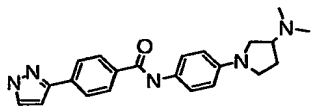
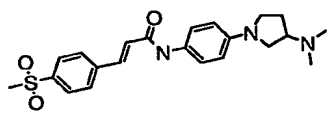
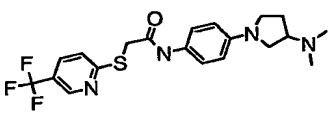
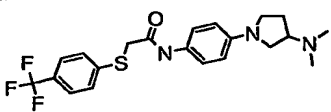
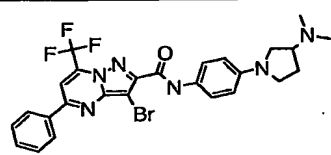
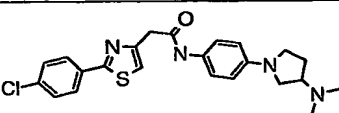
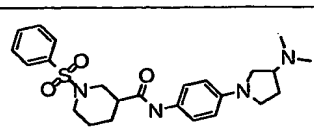
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 954 |  | C ₂₄ H ₂₇ F ₂ N ₅ O | 439,22 | 440 |
| 955 |  | C ₂₆ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 455,24 | 456 |
| 956 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 957 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 958 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 959 |  | C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 415,23 | 416 |
| 960 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ | 431,23 | 432 |
| 961 |  | C ₂₄ H ₂₄ ClFN ₄ O ₃ | 470,15 | 471 |
| 962 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,61 | 454 |

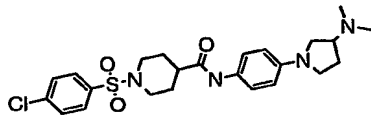
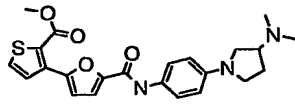
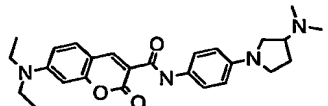
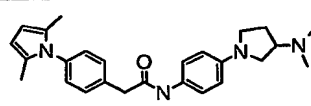
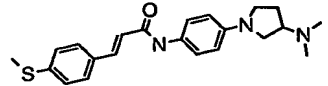
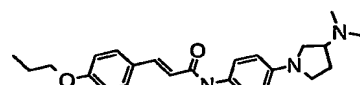
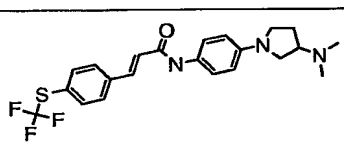
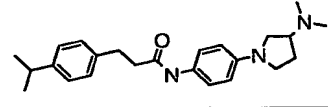
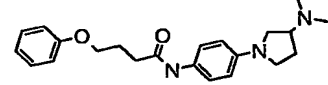
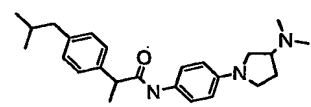
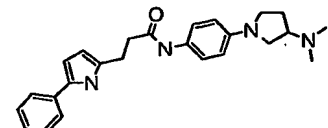
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 963 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 964 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 404,22 | 405 |
| 965 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O | 439,24 | 440 |
| 966 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₄ S | 480,18 | 481 |
| 967 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 402,21 | 403 |
| 968 |  | C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₂ | 518,13 | 519 |
| 969 |  | C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O | 409,17 | 410 |
| 970 |  | C ₂₂ H ₂₃ F ₂ N ₃ O ₃ | 415,17 | 416 |
| 971 |  | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ OS | 393,16 | 394 |
| 972 |  | C ₂₃ H ₂₄ ClN ₃ OS | 425,13 | 426 |

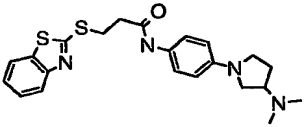
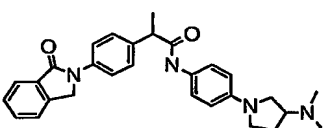
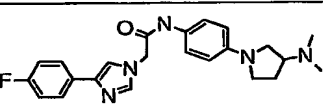
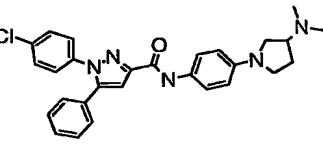
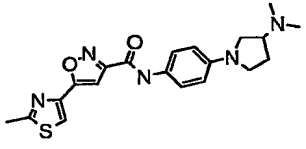
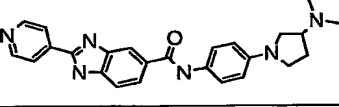
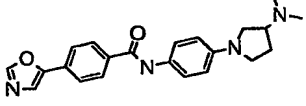
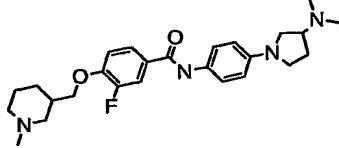
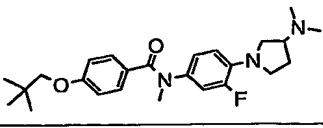
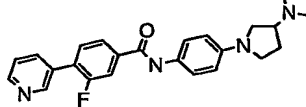
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 973 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ | 392,18 | 393 |
| 974 |  | C ₂₅ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 450,18 | 451 |
| 975 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O | 402,24 | 403 |
| 976 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O | 375,21 | 376 |
| 977 |  | C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₃ S | 413,18 | 414 |
| 978 |  | C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ OS | 424,15 | 425 |
| 979 |  | C ₂₁ H ₂₄ F ₃ N ₃ OS | 423,16 | 424 |
| 980 |  | C ₂₆ H ₂₄ BrF ₃ N ₆ O | 572,11 | 573 |
| 981 |  | C ₂₃ H ₂₅ ClN ₄ OS | 440,14 | 441 |
| 982 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃ S | 456,22 | 457 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 983 |  | C ₂₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ S | 490,18 | 491 |
| 984 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S | 439,16 | 440 |
| 985 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 448,25 | 449 |
| 986 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O | 416,26 | 417 |
| 987 |  | C ₂₂ H ₂₇ N ₃ OS | 381,19 | 382 |
| 988 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 393,24 | 394 |
| 989 |  | C ₂₂ H ₂₄ F ₃ N ₃ OS | 435,16 | 436 |
| 990 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O | 379,26 | 380 |
| 991 |  | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 367,23 | 368 |
| 992 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O | 393,28 | 394 |
| 993 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O | 402,24 | 403 |

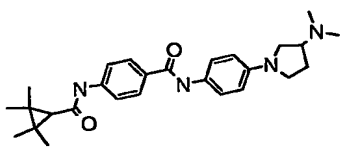
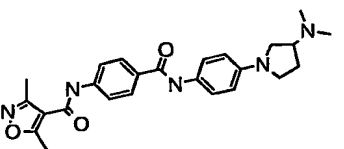
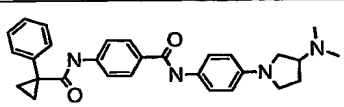
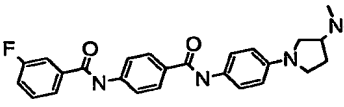
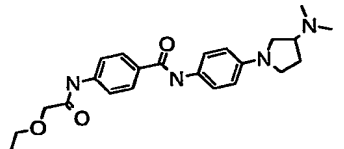
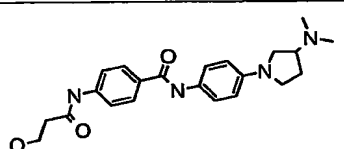
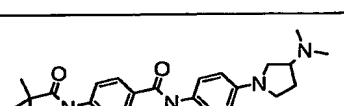
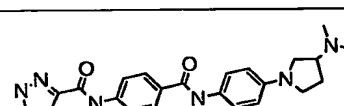
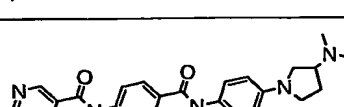
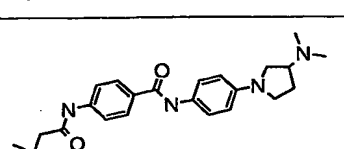
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 994 |  | C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS ₂ | 426,15 | 427 |
| 995 |  | C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 468,25 | 469 |
| 996 |  | C ₂₃ H ₂₆ FN ₅ O | 407,21 | 408 |
| 997 |  | C ₂₈ H ₂₈ ClN ₅ O | 485,20 | 486 |
| 998 |  | C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ S | 397,16 | 398 |
| 999 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₆ O | 426,22 | 427 |
| 1000 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 376,19 | 377 |
| 1001 |  | C ₂₆ H ₃₅ FN ₄ O ₂ | 454,27 | 455 |
| 1002 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,57 | 428 |
| 1003 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |

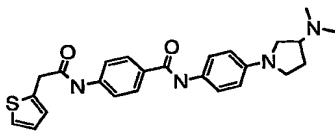
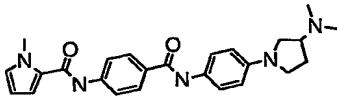
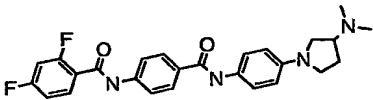
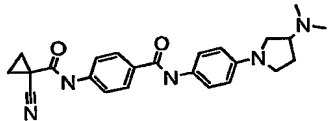
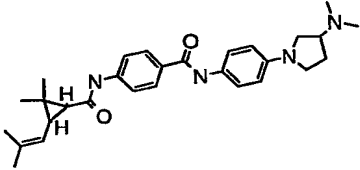
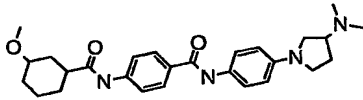
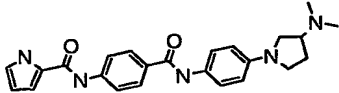
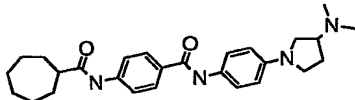
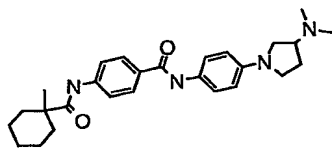
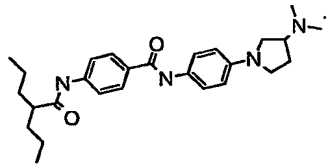
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1004 | | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 418,24 | 419 |
| 1005 | | C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 450,24 | 451 |
| 1006 | | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |
| 1007 | | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 1008 | | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1009 | | C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 460,23 | 461 |
| 1010 | | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 434,27 | 435 |
| 1011 | | C ₂₆ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂ | 480,17 | 481 |
| 1012 | | C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 446,21 | 447 |
| 1013 | | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 429,22 | 430 |

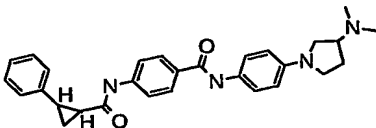
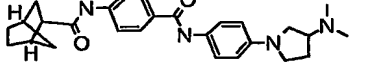
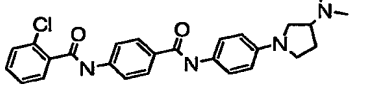
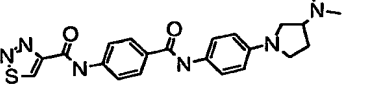
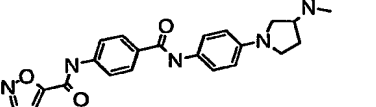
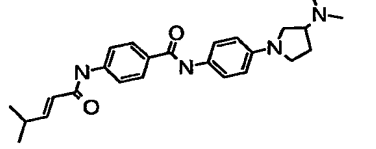
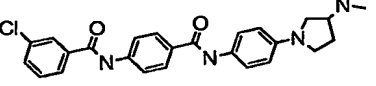
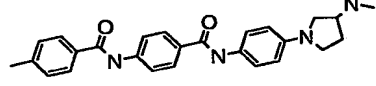
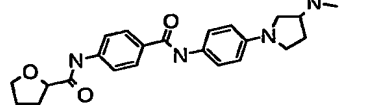
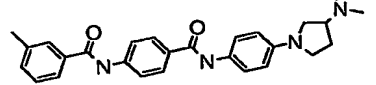
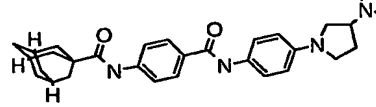
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1014 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 448,28 | 449 |
| 1015 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₃ | 447,23 | 448 |
| 1016 |  | C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 468,25 | 469 |
| 1017 |  | C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 446,21 | 447 |
| 1018 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 410,23 | 411 |
| 1019 |  | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 410,23 | 411 |
| 1020 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 406,24 | 407 |
| 1021 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₆ O ₂ | 432,23 | 433 |
| 1022 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 429,22 | 430 |
| 1023 |  | C ₂₅ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 422,27 | 423 |

APD62429PC

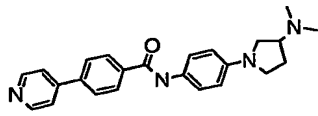
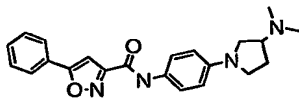
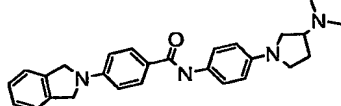
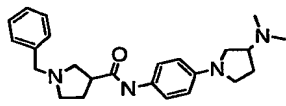
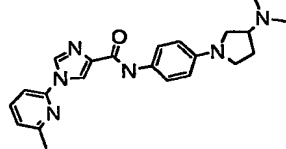
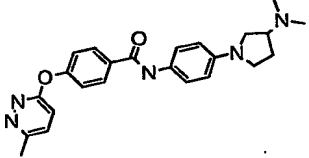
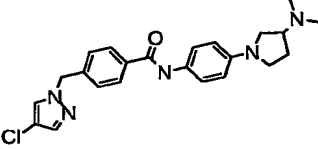
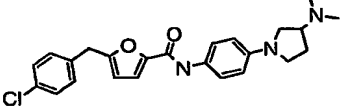
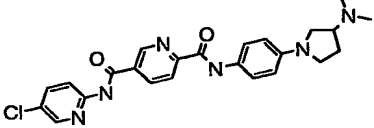
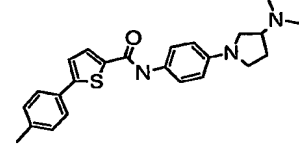
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1024 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 448,19 | 449 |
| 1025 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ | 431,23 | 432 |
| 1026 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₂ | 464,20 | 465 |
| 1027 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 417,22 | 418 |
| 1028 |  | C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₂ | 474,30 | 475 |
| 1029 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃ | 464,28 | 465 |
| 1030 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 417,22 | 418 |
| 1031 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 448,28 | 449 |
| 1032 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 448,28 | 449 |
| 1033 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₂ | 450,30 | 451 |

APD62429PC

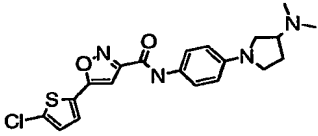
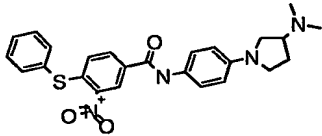
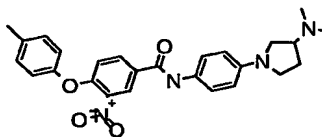
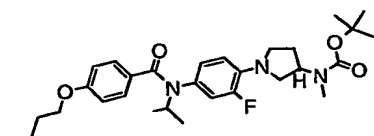
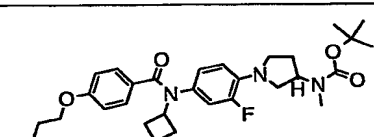
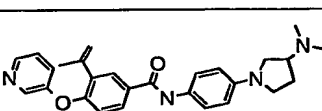
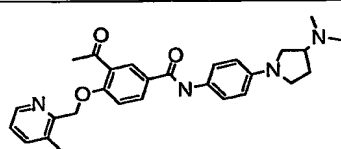
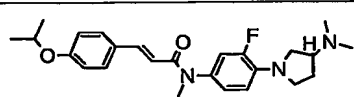
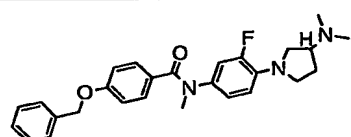
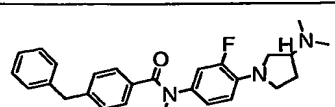
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1034 |  | C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 468,25 | 469 |
| 1035 |  | C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 446,27 | 447 |
| 1036 |  | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 462,18 | 463 |
| 1037 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₂ S | 436,17 | 437 |
| 1038 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃ | 419,20 | 420 |
| 1039 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 1040 |  | C ₂₆ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 462,18 | 463 |
| 1041 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1042 |  | C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₃ | 422,23 | 423 |
| 1043 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1044 |  | C ₃₀ H ₃₈ N ₄ O ₂ | 486,30 | 487 |

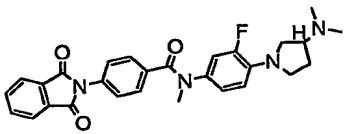
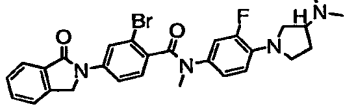
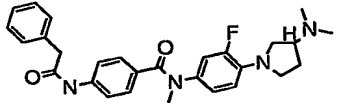
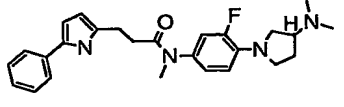
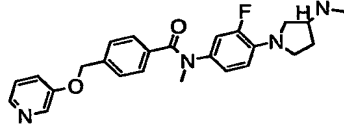
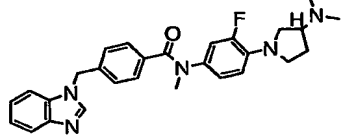
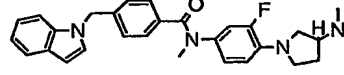
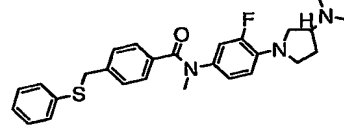
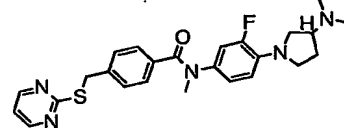
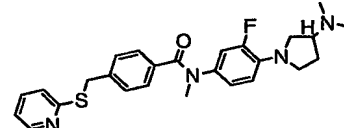
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1045 | | C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₃ | 486,26 | 487 |
| 1046 | | C ₂₇ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ | 494,21 | 495 |
| 1047 | | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 436,25 | 437 |
| 1048 | | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 448,28 | 449 |
| 1049 | | C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₂ | 448,21 | 449 |
| 1050 | | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 432,25 | 433 |
| 1051 | | C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 436,28 | 437 |
| 1052 | | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 385,22 | 386 |
| 1053 | | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1054 | | C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O | 376,20 | 377 |
| 1055 | | C ₂₅ H ₂₇ N ₅ OS | 445,19 | 446 |

APD62429PC

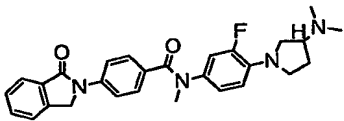
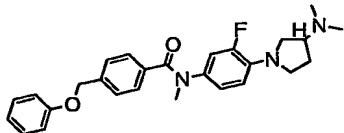
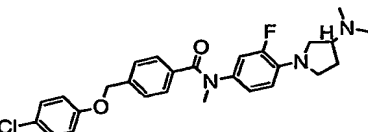
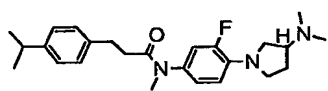
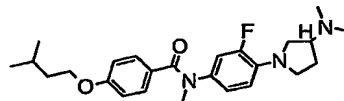
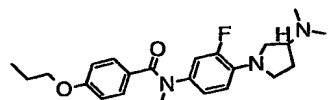
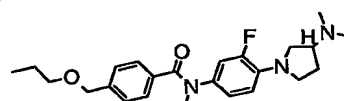
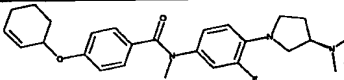
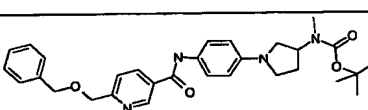
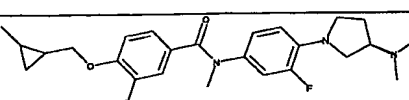
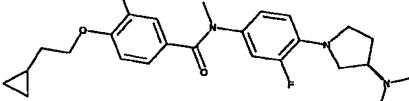
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1056 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O | 386,21 | 387 |
| 1057 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 376,19 | 377 |
| 1058 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O | 426,24 | 427 |
| 1059 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O | 392,26 | 393 |
| 1060 |  | C ₂₂ H ₂₆ N ₆ O | 390,22 | 391 |
| 1061 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ | 417,22 | 418 |
| 1062 |  | C ₂₃ H ₂₆ ClN ₅ O | 423,18 | 424 |
| 1063 |  | C ₂₄ H ₂₆ ClN ₃ O ₂ | 423,17 | 424 |
| 1064 |  | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₆ O ₂ | 464,17 | 465 |
| 1065 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ OS | 405,19 | 406 |

APD62429PC

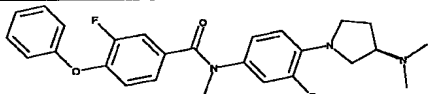
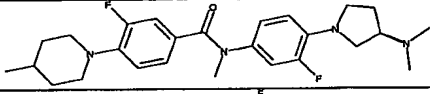
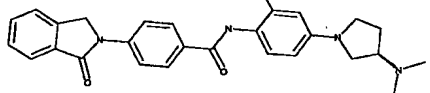
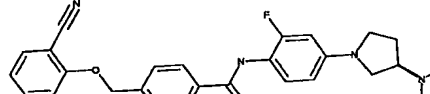
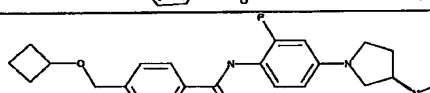
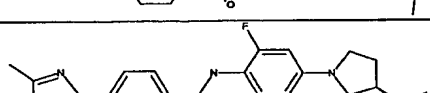
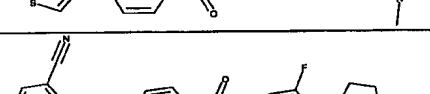
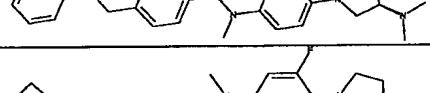
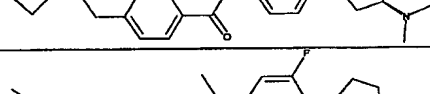
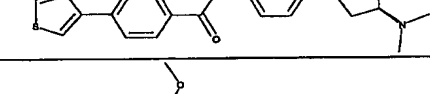
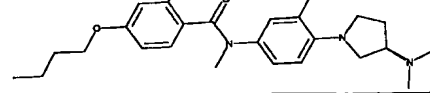
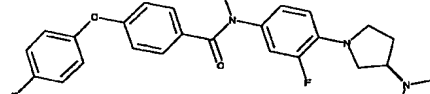
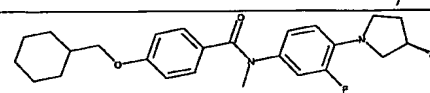
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1066 |  | C ₂₀ H ₂₁ ClN ₄ O ₂ S | 416,11 | 417 |
| 1067 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ S | 462,17 | 463 |
| 1068 |  | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₄ | 460,21 | 461 |
| 1069 |  | C ₃₀ H ₄₂ FN ₃ O ₄ | 527,32 | 528 |
| 1070 |  | C ₃₁ H ₄₂ FN ₃ O ₄ | 539,32 | 540 |
| 1071 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1072 |  | C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 472,25 | 473 |
| 1073 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,25 | 426 |
| 1074 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 447,23 | 448 |
| 1075 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O | 431,24 | 432 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1076 |  | C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₃ | 486,21 | 487 |
| 1077 |  | C ₂₈ H ₂₈ BrFN ₄ O ₂ | 550,14 | 551 |
| 1078 |  | C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 474,24 | 475 |
| 1079 |  | C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O | 434,25 | 435 |
| 1080 |  | C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 448,23 | 449 |
| 1081 |  | C ₂₈ H ₃₀ FN ₅ O | 471,24 | 472 |
| 1082 |  | C ₂₉ H ₃₁ FN ₄ O | 470,25 | 471 |
| 1083 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ OS | 463,21 | 464 |
| 1084 |  | C ₂₅ H ₂₈ FN ₅ OS | 465,20 | 466 |
| 1085 |  | C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ OS | 464,20 | 465 |

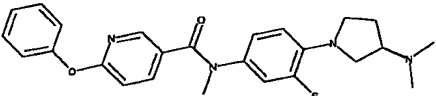
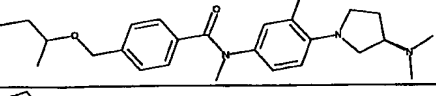
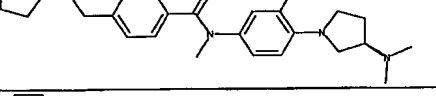
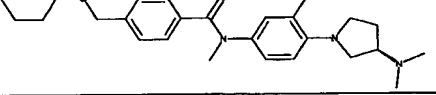
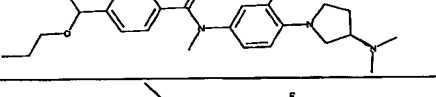
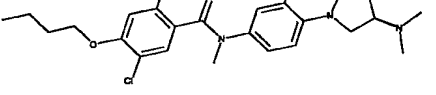
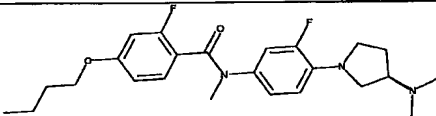
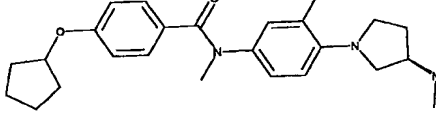
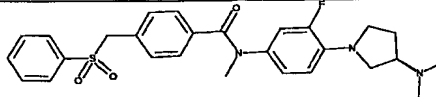
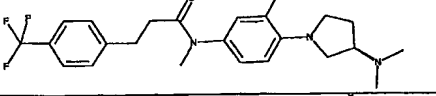
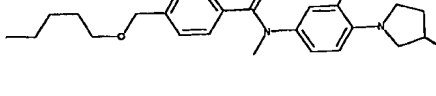
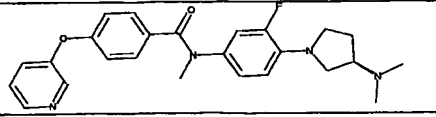
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1086 |  | C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 472,23 | 473 |
| 1087 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 447,23 | 448 |
| 1088 |  | C ₂₇ H ₂₉ ClFN ₃ O ₂ | 481,19 | 482 |
| 1089 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O | 411,27 | 412 |
| 1090 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1091 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1092 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 1093 |  | C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 437,25 | 438 |
| 1094 |  | C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 516,27 | 517 |
| 1095 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 443,24 | 444 |
| 1096 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 443,24 | 444 |

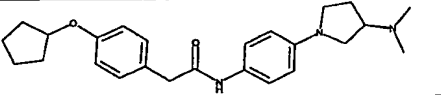
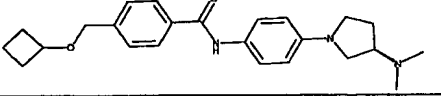
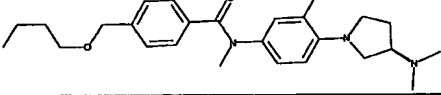
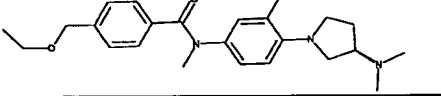
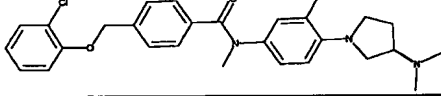
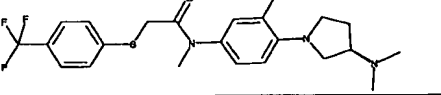
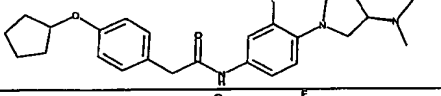
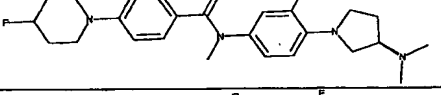
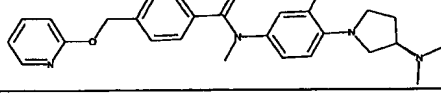
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1097 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ | 451,21 | 452 |
| 1098 |  | C ₂₆ H ₃₄ F ₂ N ₄ O | 456,27 | 457 |
| 1099 |  | C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 458,21 | 459 |
| 1100 |  | C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 458,21 | 459 |
| 1101 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,23 | 412 |
| 1102 |  | C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ OS | 424,17 | 425 |
| 1103 |  | C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 472,23 | 473 |
| 1104 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,25 | 426 |
| 1105 |  | C ₂₄ H ₂₇ FN ₄ OS | 438,19 | 439 |
| 1106 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 1107 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ | 451,21 | 452 |
| 1108 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1109 |  | C ₂₆ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ | 469,20 | 470 |

APD62429PC

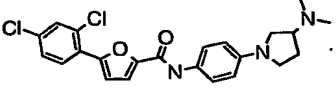
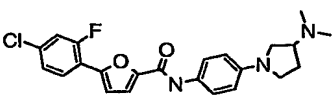
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1110 |  | C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 434,21 | 435 |
| 1111 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1112 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,26 | 440 |
| 1113 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1114 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1115 |  | C ₂₅ H ₃₃ ClFN ₃ O ₃ | 477,22 | 478 |
| 1116 |  | C ₂₄ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 431,24 | 432 |
| 1117 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,25 | 426 |
| 1118 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O ₃ S | 495,62 | 496 |
| 1119 |  | C ₂₃ H ₂₇ F ₄ N ₃ O | 437,21 | 438 |
| 1120 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 441,28 | 442 |
| 1121 |  | C ₂₅ H ₂₇ FN ₄ O ₂ | 434,21 | 435 |

APD62429PC

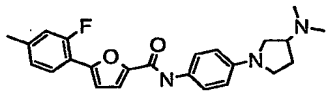
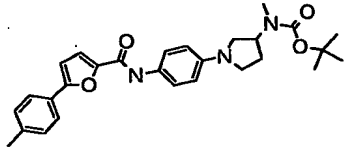
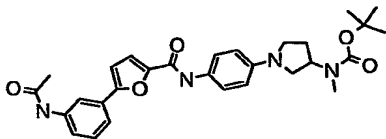
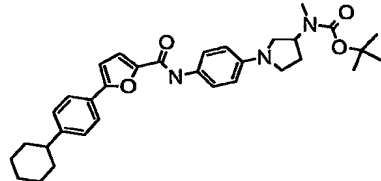
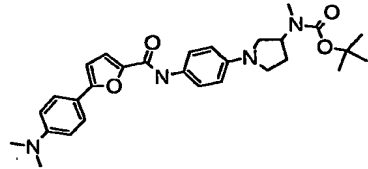
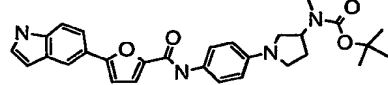
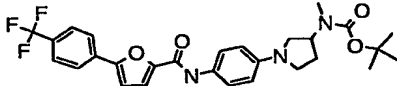
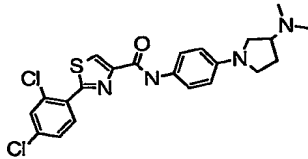
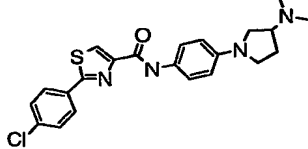
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1122 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 407,26 | 408 |
| 1123 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 393,24 | 394 |
| 1124 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1125 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1126 |  | C ₂₇ H ₂₉ ClFN ₃ O ₂ | 481,19 | 482 |
| 1127 |  | C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 455,17 | 456 |
| 1128 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,25 | 426 |
| 1129 |  | C ₂₅ H ₃₂ F ₂ N ₄ O | 442,25 | 443 |
| 1130 |  | C ₂₆ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 448,23 | 449 |

5

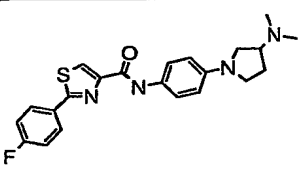
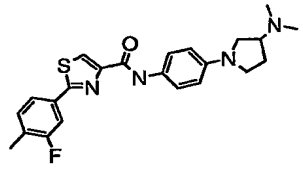
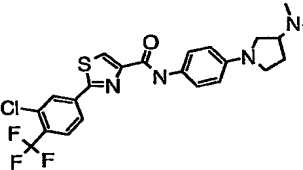
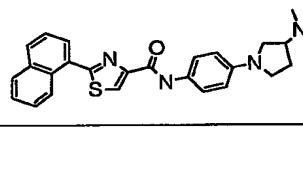
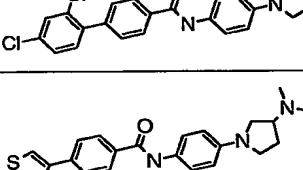
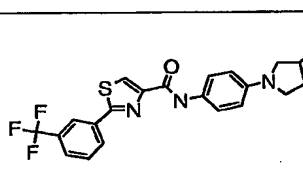
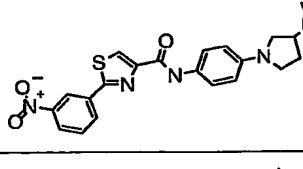
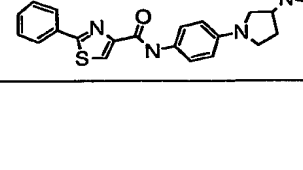

Tabelle 8

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1131 |  | C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ | 443,12 | 444 |
| 1132 |  | C ₂₃ H ₂₃ ClFN ₃ O ₂ | 427,15 | 428 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1133 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₃ O ₂ | 407,20 | 408 |
| 1134 |  | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₄ | 475,25 | 476 |
| 1135 |  | C ₂₉ H ₃₄ N ₄ O ₅ | 518,25 | 519 |
| 1136 |  | C ₃₃ H ₄₁ N ₃ O ₄ | 543,31 | 544 |
| 1137 |  | C ₂₉ H ₃₆ N ₄ O ₄ | 504,27 | 505 |
| 1138 |  | C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₄ | 500,24 | 501 |
| 1139 |  | C ₂₈ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₄ | 529,22 | 530 |
| 1140 |  | C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS | 460,09 | 461 |
| 1141 |  | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ OS | 426,13 | 427 |

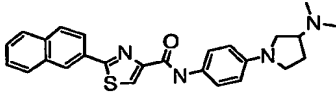
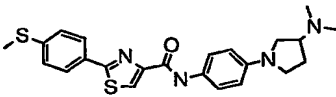
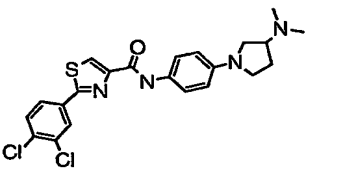
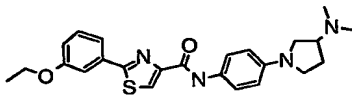
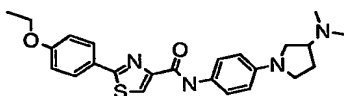
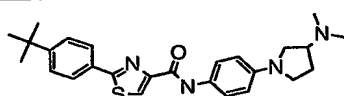
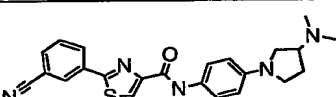
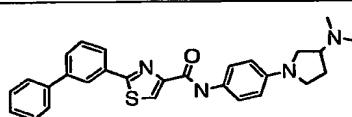
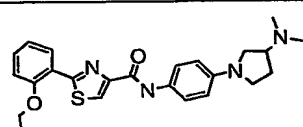
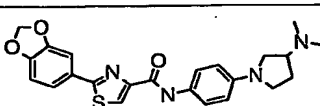
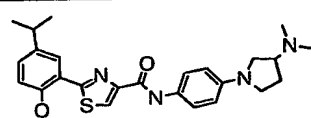
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1142 |  | C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ OS | 410,16 | 411 |
| 1143 |  | C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ OS | 424,17 | 425 |
| 1144 |  | C ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ N ₄ OS | 494,12 | 495 |
| 1145 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₄ OS | 442,18 | 443 |
| 1146 |  | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O | 453,14 | 454 |
| 1147 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ OS | 391,17 | 392 |
| 1148 |  | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ OS | 460,15 | 461 |
| 1149 |  | C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃ S | 437,15 | 438 |
| 1150 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ OS | 392,17 | 393 |

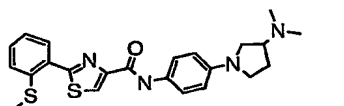
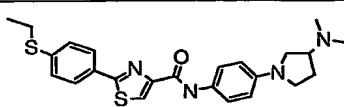
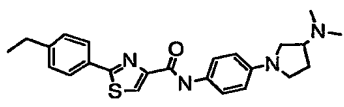
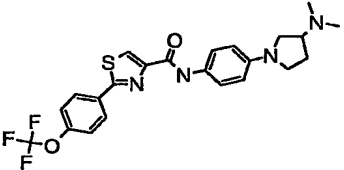
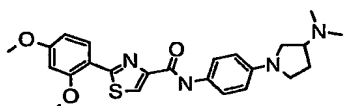
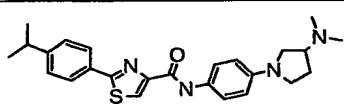
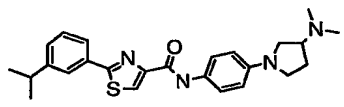
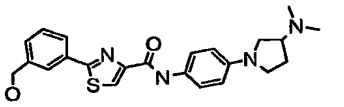
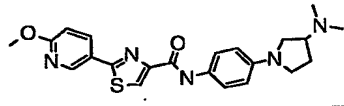
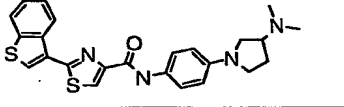
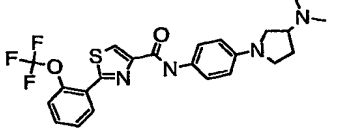
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 1151 | | C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS | 460,09 | 461 |
| 1152 | | C ₂₂ H ₂₂ ClFN ₄ OS | 444,12 | 445 |
| 1153 | | C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS ₂ | 398,12 | 399 |
| 1154 | | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 422,18 | 423 |
| 1155 | | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ OS | 460,15 | 461 |
| 1156 | | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS | 406,18 | 407 |
| 1157 | | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 422,18 | 423 |
| 1158 | | C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S | 449,19 | 450 |
| 1159 | | C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ OS | 426,13 | 427 |
| 1160 | | C ₂₂ H ₂₃ FN ₄ OS | 410,16 | 411 |

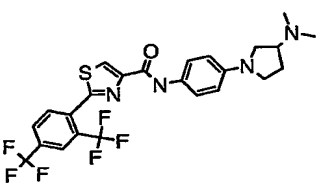
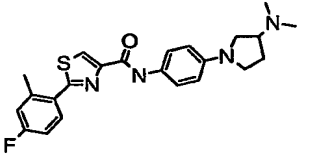
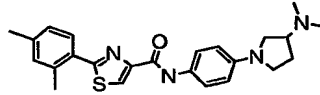
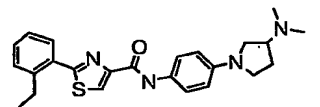
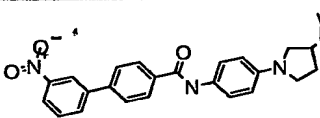
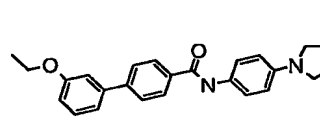
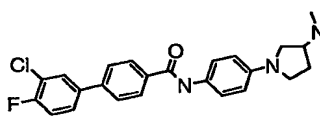
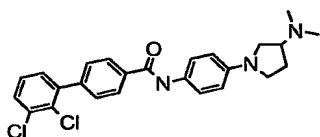
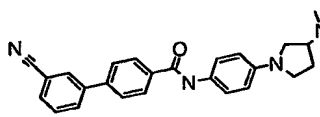
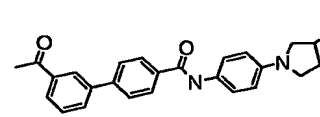
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1161 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₄ OS | 442,18 | 443 |
| 1162 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ OS ₂ | 438,15 | 439 |
| 1163 |  | C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS | 460,09 | 461 |
| 1164 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 436,19 | 437 |
| 1165 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 436,19 | 437 |
| 1166 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ OS | 448,23 | 449 |
| 1167 |  | C ₂₃ H ₂₃ N ₅ OS | 417,16 | 418 |
| 1168 |  | C ₂₈ H ₂₈ N ₄ OS | 468,20 | 469 |
| 1169 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 436,19 | 437 |
| 1170 |  | C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ S | 436,16 | 437 |
| 1171 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ S | 464,23 | 465 |

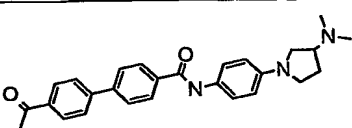
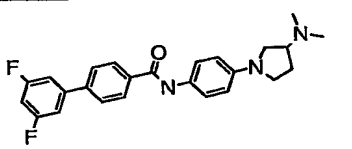
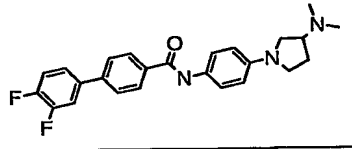
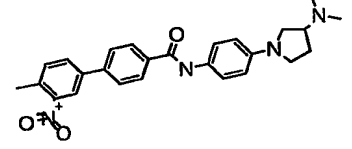
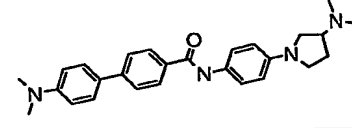
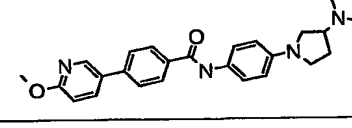
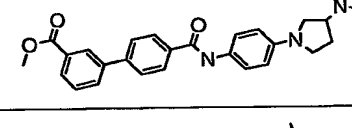
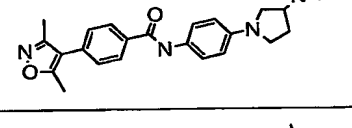
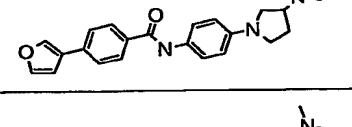
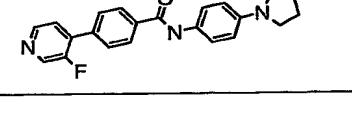
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1172 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 438,15 | 439 |
| 1173 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 452,17 | 453 |
| 1174 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 420,20 | 421 |
| 1175 |  | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S | 476,15 | 477 |
| 1176 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₃ S | 452,19 | 453 |
| 1177 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂ S | 434,21 | 435 |
| 1178 |  | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂ S | 434,21 | 435 |
| 1179 |  | C ₂₃ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 422,18 | 423 |
| 1180 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ S | 423,17 | 424 |
| 1181 |  | C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ S | 448,14 | 449 |
| 1182 |  | C ₂₃ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₂ S | 476,15 | 477 |

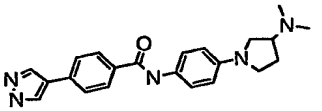
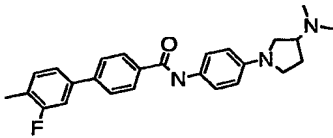
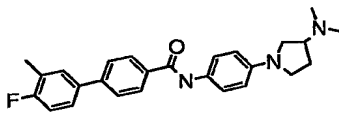
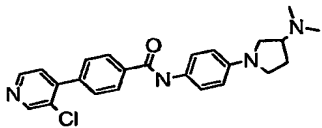
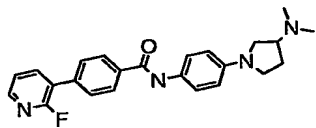
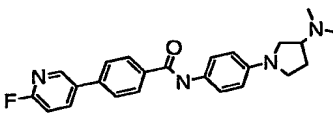
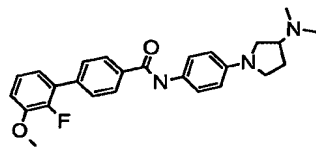
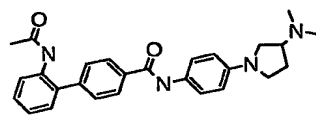
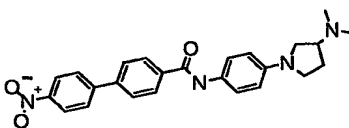
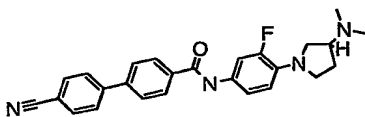
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1183 |  | C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₄ OS | 528,14 | 529 |
| 1184 |  | C ₂₃ H ₂₅ FN ₄ OS | 424,17 | 425 |
| 1185 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ OS | 420,20 | 421 |
| 1186 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ OS | 420,20 | 421 |
| 1187 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 430,20 | 431 |
| 1188 |  | C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 429,24 | 430 |
| 1189 |  | C ₂₅ H ₂₅ ClFN ₃ O | 437,17 | 438 |
| 1190 |  | C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O | 453,14 | 454 |
| 1191 |  | C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O | 410,21 | 411 |
| 1192 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1193 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 427,23 | 428 |
| 1194 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O | 421,20 | 422 |
| 1195 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O | 421,20 | 422 |
| 1196 |  | C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ | 444,22 | 445 |
| 1197 |  | C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O | 428,26 | 429 |
| 1198 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 416,22 | 417 |
| 1199 |  | C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 443,22 | 444 |
| 1200 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 404,22 | 405 |
| 1201 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 375,20 | 376 |
| 1202 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |

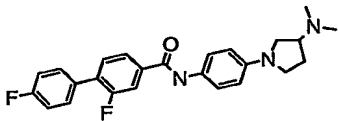
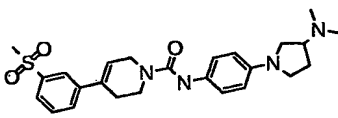
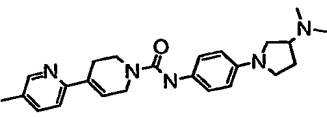
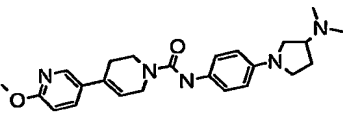
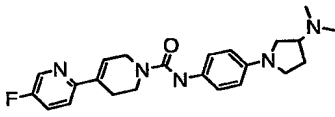
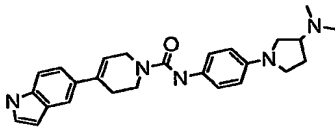
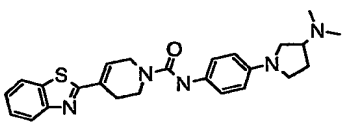
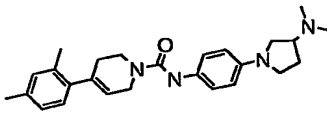
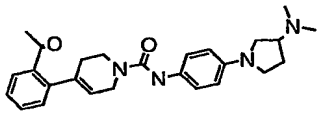
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1203 |  | C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O | 375,21 | 376 |
| 1204 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 1205 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 1206 |  | C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ O | 420,17 | 421 |
| 1207 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |
| 1208 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |
| 1209 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 1210 |  | C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 442,24 | 443 |
| 1211 |  | C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 430,20 | 431 |
| 1212 |  | C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O | 428,20 | 429 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1213 | | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |
| 1214 | | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |
| 1215 | | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S | 481,18 | 482 |
| 1216 | | C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 460,23 | 461 |
| 1217 | | C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 474,24 | 475 |
| 1218 | | C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 487,19 | 488 |
| 1219 | | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S | 481,18 | 482 |
| 1220 | | C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 487,19 | 488 |
| 1221 | | C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O | 428,20 | 429 |
| 1222 | | C ₂₇ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 460,23 | 461 |
| 1223 | | C ₂₆ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ | 487,19 | 488 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1224 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O | 421,20 | 422 |
| 1225 |  | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ S | 468,22 | 469 |
| 1226 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O | 405,25 | 406 |
| 1227 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₂ | 421,25 | 422 |
| 1228 |  | C ₂₃ H ₂₈ FN ₅ O | 409,23 | 410 |
| 1229 |  | C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O | 429,25 | 430 |
| 1230 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₅ OS | 447,21 | 448 |
| 1231 |  | C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O | 418,27 | 419 |
| 1232 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 432,25 | 433 |

5 Tabelle 9

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--------------|---------------------------|------------------|
|----------|----------|--------------|---------------------------|------------------|

APD62429PC

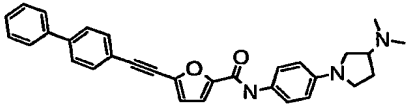
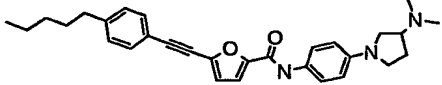
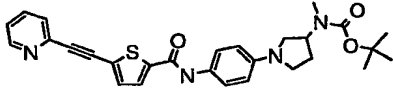
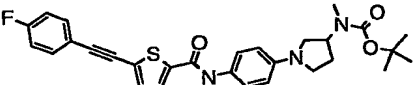
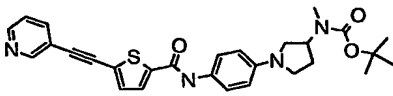
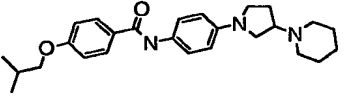
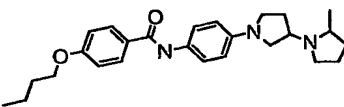
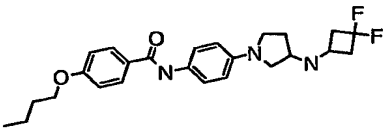
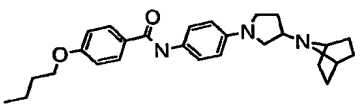
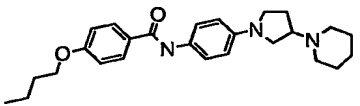
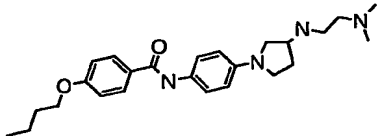
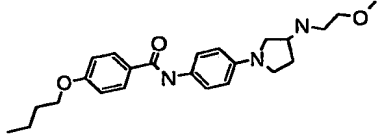
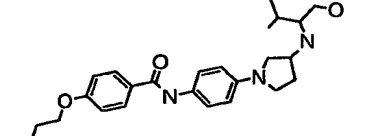
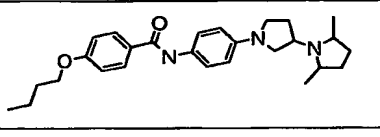
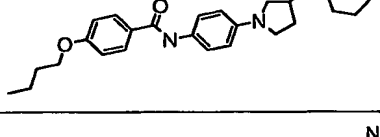
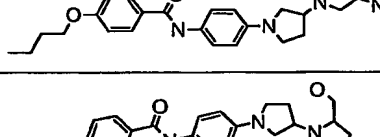
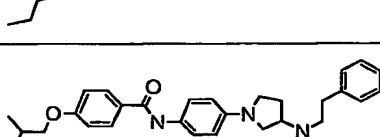
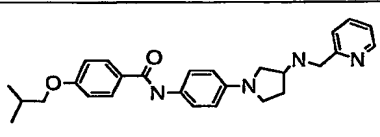
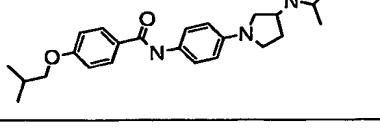

| | | | | |
|------|---|--|--------|-----|
| 1233 |  | C ₃₁ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 475,23 | 476 |
| 1234 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 469,27 | 470 |
| 1235 |  | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ S | 502,20 | 503 |
| 1236 |  | C ₂₉ H ₃₀ FN ₃ O ₃ S | 519,20 | 520 |
| 1237 |  | C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ S | 502,20 | 503 |

Tabelle 10

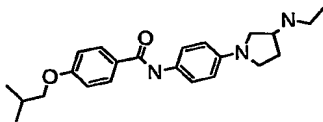
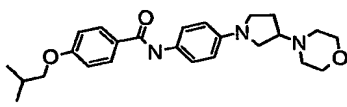
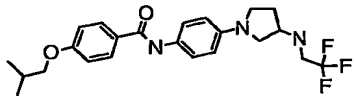
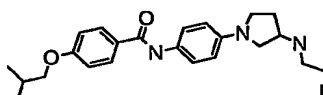
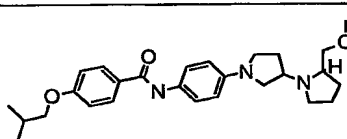
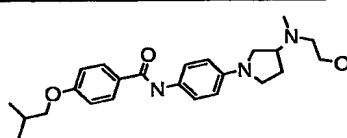
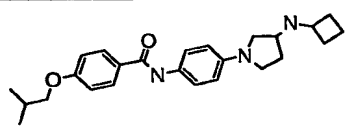
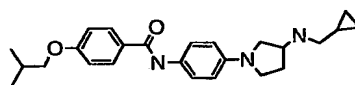
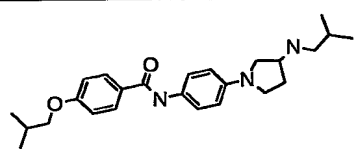
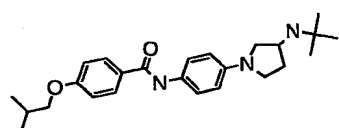
5

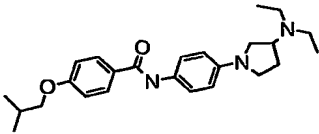
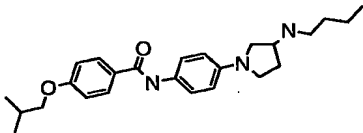
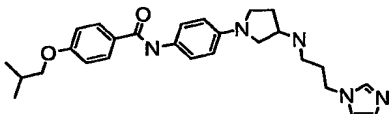
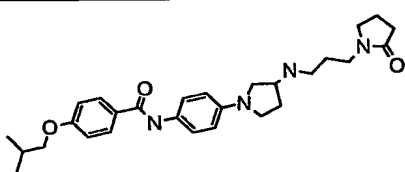
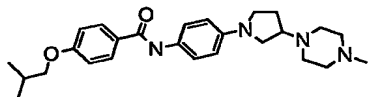
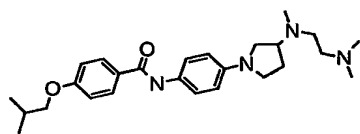
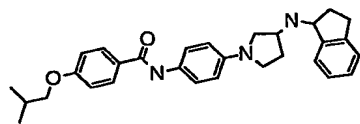
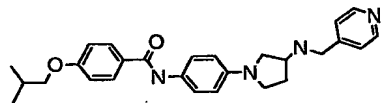
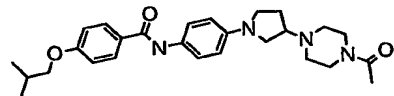
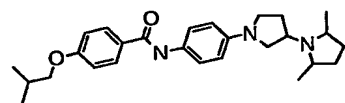
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1238 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 421,27 | 422 |
| 1239 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 421,27 | 422 |
| 1240 |  | C ₂₅ H ₃₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 443,24 | 444 |
| 1241 |  | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 433,27 | 434 |
| 1242 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 421,27 | 422 |

APD62429PC

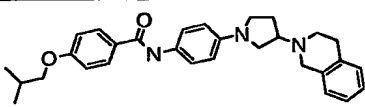
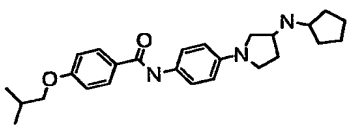
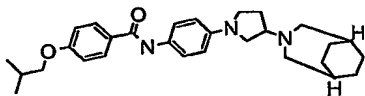
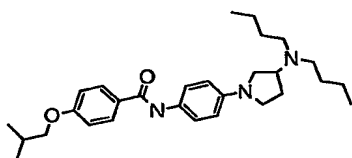
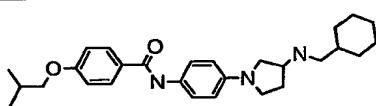
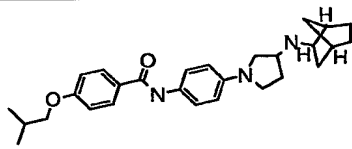
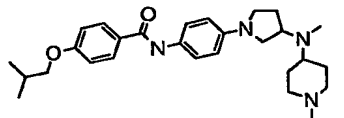
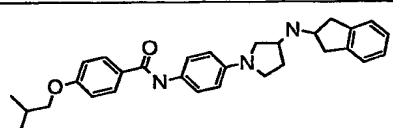
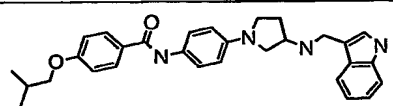
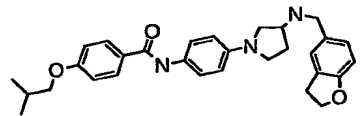
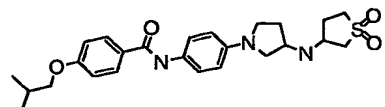
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1243 |  | C ₂₅ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 424,28 | 425 |
| 1244 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 411,25 | 412 |
| 1245 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₃ O ₃ | 439,28 | 440 |
| 1246 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₂ | 435,29 | 436 |
| 1247 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₂ | 435,29 | 436 |
| 1248 |  | C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ | 459,26 | 460 |
| 1249 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₃ | 437,27 | 438 |
| 1250 |  | C ₂₉ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 475,26 | 476 |
| 1251 |  | C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 444,25 | 445 |
| 1252 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1253 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 1254 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 423,25 | 424 |
| 1255 |  | C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ | 435,21 | 436 |
| 1256 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1257 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₃ | 451,28 | 452 |
| 1258 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 411,25 | 412 |
| 1259 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 407,26 | 408 |
| 1260 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 407,26 | 408 |
| 1261 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |
| 1262 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1263 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |
| 1264 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |
| 1265 |  | C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 461,28 | 462 |
| 1266 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O ₃ | 478,29 | 479 |
| 1267 |  | C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O ₂ | 436,28 | 437 |
| 1268 |  | C ₂₆ H ₃₈ N ₄ O ₂ | 438,30 | 439 |
| 1269 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 469,27 | 470 |
| 1270 |  | C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 444,25 | 445 |
| 1271 |  | C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃ | 464,28 | 465 |
| 1272 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₃ O ₂ | 435,29 | 436 |

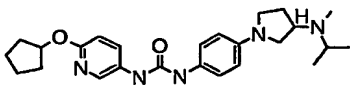
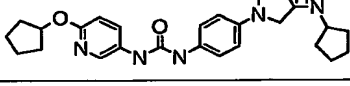
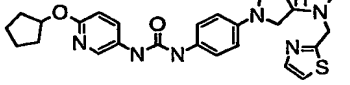
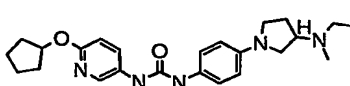
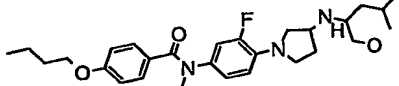
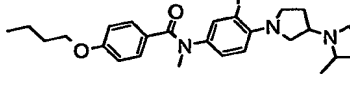
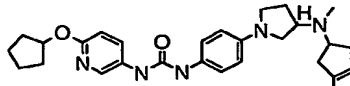
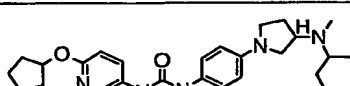
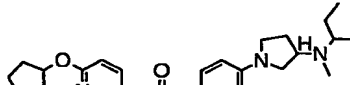
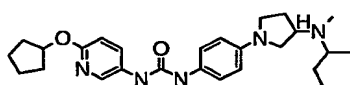
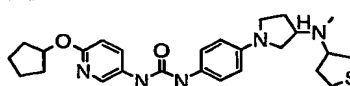
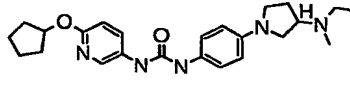
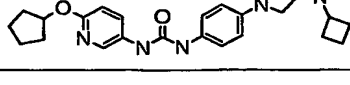
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1273 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 469,27 | 470 |
| 1274 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 421,27 | 422 |
| 1275 |  | C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₂ | 461,30 | 462 |
| 1276 |  | C ₂₉ H ₄₃ N ₃ O ₂ | 465,34 | 466 |
| 1277 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₂ | 449,30 | 450 |
| 1278 |  | C ₂₈ H ₃₇ N ₃ O ₂ | 447,29 | 448 |
| 1279 |  | C ₂₈ H ₄₀ N ₄ O ₂ | 464,32 | 465 |
| 1280 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 469,27 | 470 |
| 1281 |  | C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₂ | 482,27 | 483 |
| 1282 |  | C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O ₃ | 485,27 | 486 |
| 1283 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₄ S | 471,22 | 472 |

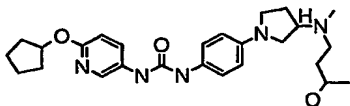
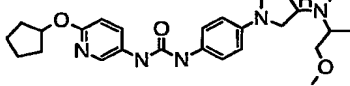
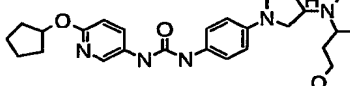
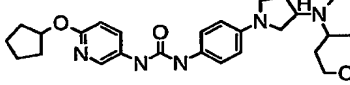
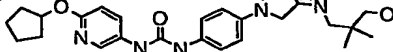
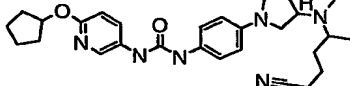
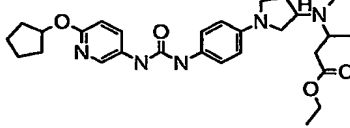
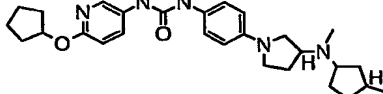
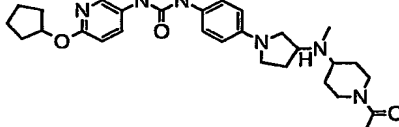
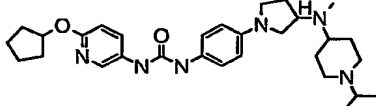
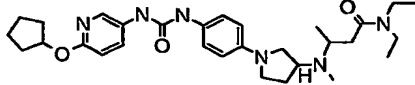
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 1284 | | C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₂ | 461,30 | 462 |
| 1285 | | C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 435,25 | 436 |
| 1286 | | C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 461,28 | 462 |
| 1287 | | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 409,27 | 410 |
| 1288 | | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₄ S | 485,23 | 486 |
| 1289 | | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₂ | 450,30 | 451 |
| 1290 | | C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₂ S | 449,21 | 450 |
| 1291 | | C ₂₉ H ₄₁ N ₃ O ₂ | 463,32 | 464 |
| 1292 | | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 436,25 | 437 |
| 1293 | | C ₂₆ H ₃₅ N ₃ O ₃ | 437,27 | 438 |
| 1294 | | C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₂ S | 450,21 | 451 |
| 1295 | | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 393,24 | 394 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1296 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 437,28 | 438 |
| 1297 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₂ | 463,30 | 464 |
| 1298 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ S | 492,23 | 493 |
| 1299 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₅ O ₃ | 439,26 | 440 |
| 1300 |  | C ₂₈ H ₄₀ FN ₃ O ₃ | 485,30 | 486 |
| 1301 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1302 |  | C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₂ | 511,30 | 512 |
| 1303 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₂ | 477,31 | 478 |
| 1304 |  | C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₂ | 465,31 | 466 |
| 1305 |  | C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₂ | 465,31 | 466 |
| 1306 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ S | 481,25 | 482 |
| 1307 |  | C ₂₆ H ₃₃ N ₇ O ₂ | 475,27 | 476 |
| 1308 |  | C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₂ | 449,28 | 450 |

APD62429PC

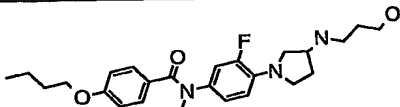
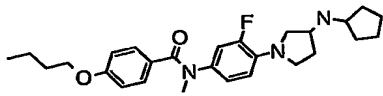
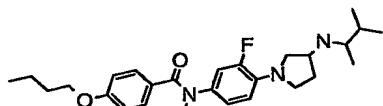
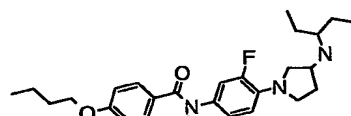
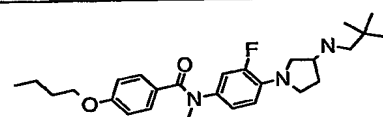
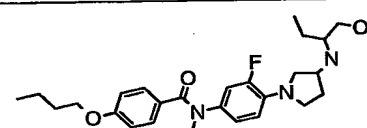
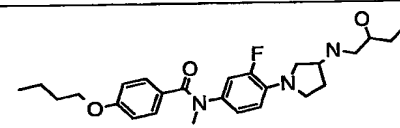
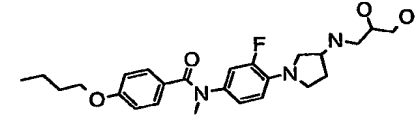
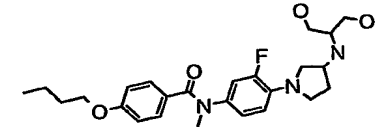
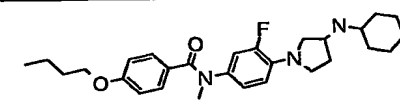
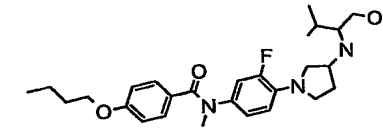
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1309 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₃ | 467,29 | 468 |
| 1310 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₃ | 467,29 | 468 |
| 1311 |  | C ₂₆ H ₃₇ N ₅ O ₃ | 467,29 | 468 |
| 1312 |  | C ₂₇ H ₃₇ N ₅ O ₃ | 479,29 | 480 |
| 1313 |  | C ₂₇ H ₃₉ N ₅ O ₃ | 481,30 | 482 |
| 1314 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₆ O ₂ | 490,31 | 491 |
| 1315 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₄ | 509,30 | 510 |
| 1316 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₅ O ₂ | 477,31 | 478 |
| 1317 |  | C ₂₉ H ₄₀ N ₆ O ₃ | 520,32 | 521 |
| 1318 |  | C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₂ | 520,35 | 521 |
| 1319 |  | C ₃₀ H ₄₄ N ₆ O ₃ | 536,35 | 537 |

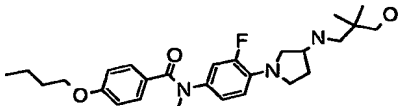
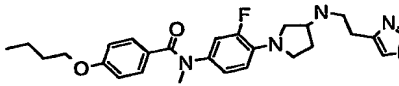
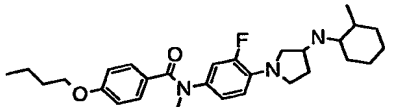
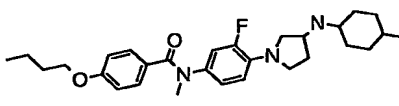
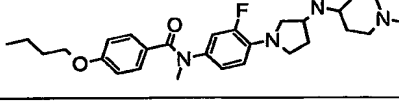
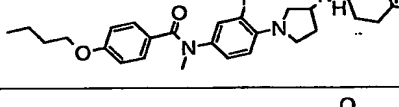
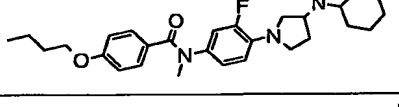
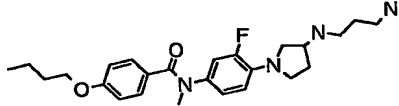
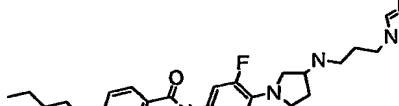
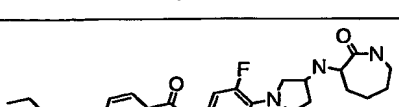
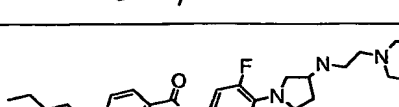
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--------------|---------------------------|------------------|
| 1320 | | C30H34N6O2 | 510,27 | 511 |
| 1321 | | C33H42N6O2 | 554,34 | 555 |
| 1322 | | C27H35N7O2 | 489,29 | 490 |
| 1323 | | C29H38F3N5O2 | 545,30 | 546 |
| 1324 | | C29H39N7O2 | 517,32 | 518 |
| 1325 | | C31H37N7O2 | 539,30 | 540 |
| 1326 | | C26H33N7O2 | 475,27 | 476 |
| 1327 | | C26H37N5O2S | 483,27 | 484 |
| 1328 | | C26H35N5O2 | 449,28 | 450 |
| 1329 | | C27H35N7O2 | 489,29 | 490 |
| 1330 | | C28H41N5O3 | 495,32 | 496 |
| 1331 | | C25H31N7O2S | 493,23 | 494 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1332 | | C ₃₁ H ₃₉ N ₅ O ₃ | 529,30 | 530 |
| 1333 | | C ₃₀ H ₄₂ N ₆ O ₄ | 550,33 | 551 |
| 1334 | | C ₂₈ H ₄₁ N ₅ O ₂ | 479,33 | 480 |
| 1335 | | C ₂₉ H ₃₀ F ₂ N ₄ O ₂ | 504,58 | 505 |
| 1336 | | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 425,25 | 426 |
| 1337 | | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1338 | | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₃ | 429,24 | 430 |
| 1339 | | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,26 | 440 |
| 1340 | | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,26 | 440 |
| 1341 | | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 1342 | | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |

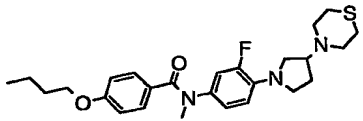
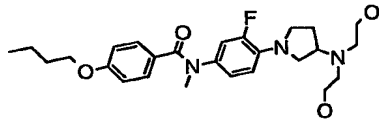
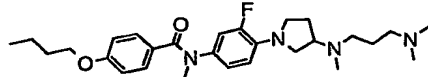
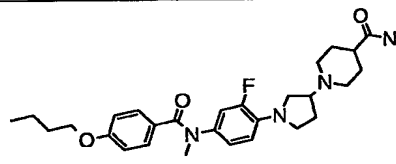
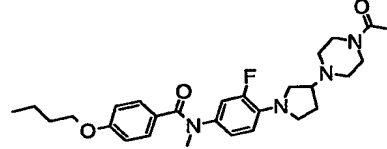
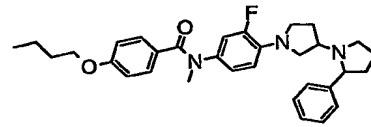
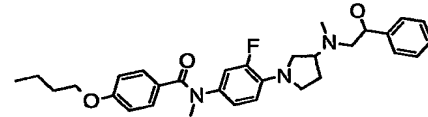
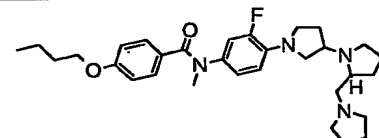
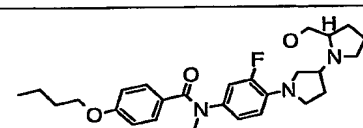
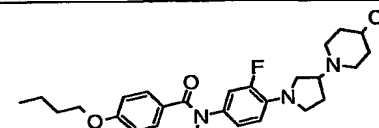
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1343 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 1344 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1345 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 455,30 | 456 |
| 1346 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 455,30 | 456 |
| 1347 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 455,30 | 456 |
| 1348 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 457,27 | 458 |
| 1349 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 457,27 | 458 |
| 1350 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 459,25 | 460 |
| 1351 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 459,25 | 460 |
| 1352 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 467,30 | 468 |
| 1353 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 471,29 | 472 |

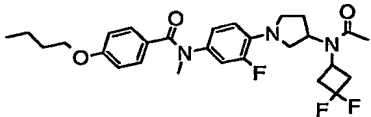
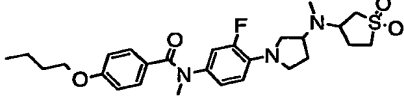
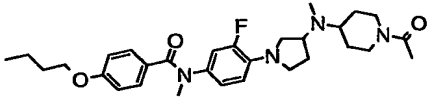
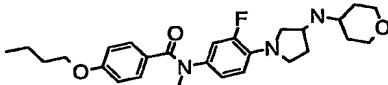
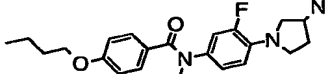
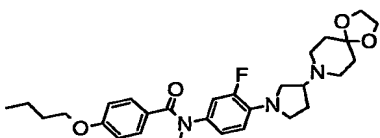
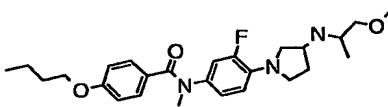
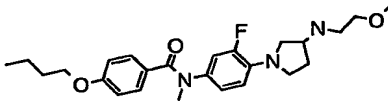
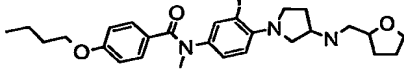
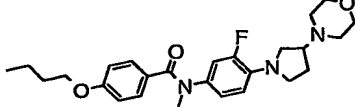
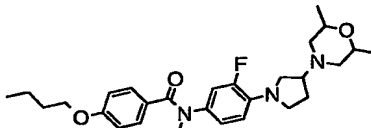
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1354 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 471,29 | 472 |
| 1355 |  | C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂ | 479,27 | 480 |
| 1356 |  | C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O ₂ | 481,31 | 482 |
| 1357 |  | C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O ₂ | 481,31 | 482 |
| 1358 |  | C ₂₈ H ₃₉ FN ₄ O ₂ | 482,31 | 483 |
| 1359 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 483,29 | 484 |
| 1360 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 483,29 | 484 |
| 1361 |  | C ₂₈ H ₃₆ FN ₅ O ₂ | 493,29 | 494 |
| 1362 |  | C ₂₇ H ₃₅ FN ₆ O ₂ | 494,28 | 495 |
| 1363 |  | C ₂₈ H ₃₇ FN ₄ O ₃ | 496,29 | 497 |
| 1364 |  | C ₂₉ H ₄₁ FN ₄ O ₂ | 496,32 | 497 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1365 | | C ₂₈ H ₃₉ FN ₄ O ₃ | 498,30 | 499 |
| 1366 | | C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₄ | 469,24 | 470 |
| 1367 | | C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O ₃ | 497,30 | 498 |
| 1368 | | C ₂₅ H ₃₁ FN ₄ O ₂ | 438,24 | 439 |
| 1369 | | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,26 | 440 |
| 1370 | | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 441,28 | 442 |
| 1371 | | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 1372 | | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1373 | | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 455,26 | 456 |
| 1374 | | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 467,30 | 468 |
| 1375 | | C ₂₇ H ₃₇ FN ₄ O ₂ | 468,29 | 469 |

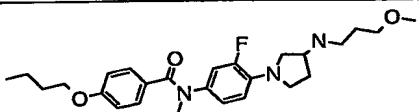
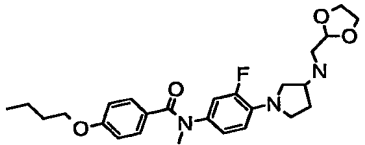
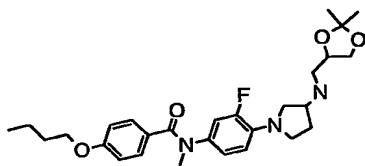
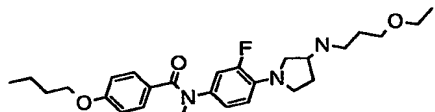
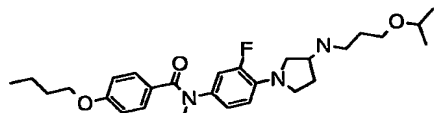
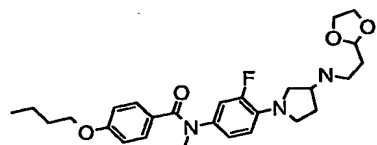
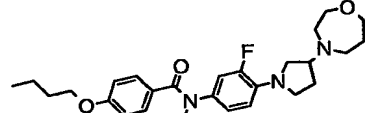
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1376 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ S | 471,24 | 472 |
| 1377 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 473,27 | 474 |
| 1378 |  | C ₂₈ H ₄₁ FN ₄ O ₂ | 484,32 | 485 |
| 1379 |  | C ₂₈ H ₃₇ FN ₄ O ₃ | 496,29 | 497 |
| 1380 |  | C ₂₈ H ₃₇ FN ₄ O ₃ | 496,29 | 497 |
| 1381 |  | C ₃₂ H ₃₈ FN ₃ O ₂ | 515,29 | 516 |
| 1382 |  | C ₃₁ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 519,29 | 520 |
| 1383 |  | C ₃₁ H ₄₃ FN ₄ O ₂ | 522,34 | 523 |
| 1384 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 469,27 | 470 |
| 1385 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 469,27 | 470 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1386 |  | C ₂₈ H ₃₄ F ₃ N ₃ O ₃ | 517,26 | 518 |
| 1387 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₄ S | 517,24 | 518 |
| 1388 |  | C ₃₀ H ₄₁ FN ₄ O ₃ | 524,32 | 525 |
| 1389 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 469,27 | 470 |
| 1390 |  | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 385,22 | 386 |
| 1391 |  | C ₂₉ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 511,29 | 512 |
| 1392 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 457,27 | 458 |
| 1393 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 443,26 | 444 |
| 1394 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 469,27 | 470 |
| 1395 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₃ | 455,26 | 456 |
| 1396 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 483,29 | 484 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1397 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 457,27 | 458 |
| 1398 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₄ | 471,25 | 472 |
| 1399 |  | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 499,29 | 500 |
| 1400 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 471,29 | 472 |
| 1401 |  | C ₂₈ H ₄₀ FN ₃ O ₃ | 485,30 | 486 |
| 1402 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₄ | 485,27 | 486 |
| 1403 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₃ | 469,27 | 470 |

5 Tabelle 11

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--------------|---------------------------|------------------|
|----------|----------|--------------|---------------------------|------------------|

APD62429PC

| | | | | |
|------|--|-------------------------------------|--------|-----|
| 1404 | | C22H30N4O2 | 382,24 | 383 |
| 1405 | | C24H31ClN4O | 426,22 | 427 |
| 1406 | | C23H32N4O2 | 396,25 | 397 |
| 1407 | | C25H27FN4O | 418,22 | 419 |
| 1408 | | C23H32N4O2 | 396,25 | 397 |
| 1409 | | C22H30N4O2 | 382,24 | 383 |
| 1410 | | C23H25N5O2 | 403,20 | 404 |
| 1411 | | C24H33N3O2 | 395,26 | 396 |
| 1412 | | C23H31N3O2 (S)- Konfiguration | 381,24 | 382 |
| 1413 | | C23H31N3O2 | 381,24 | 382 |
| 1414 | | C23H30FN3O2 | 399,23 | 400 |
| 1415 | | C24H32FN3O2 | 413,25 | 414 |

APD62429PC

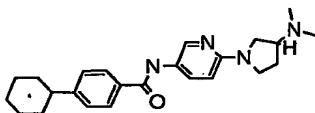
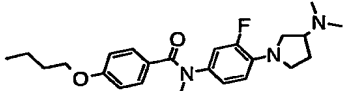
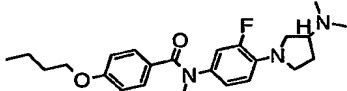
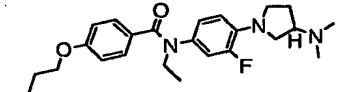
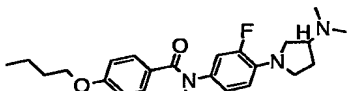
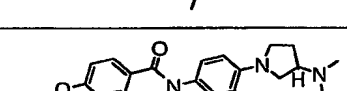
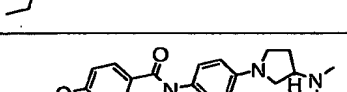
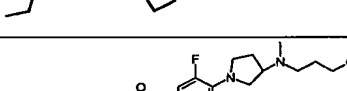
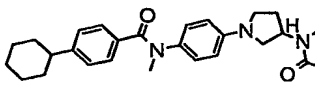
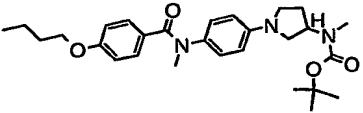
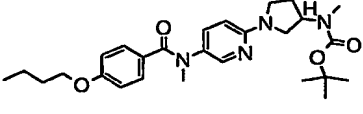
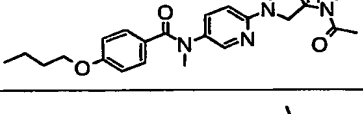
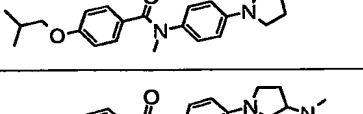
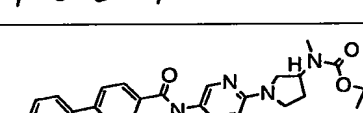
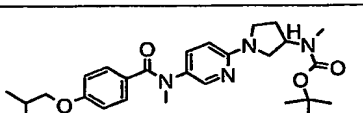
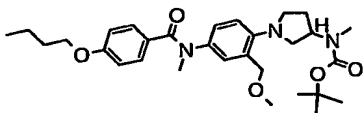
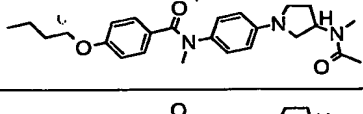

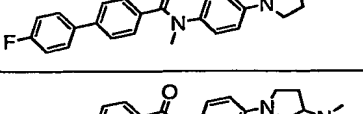
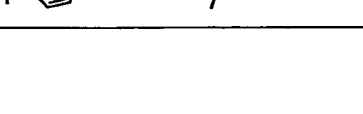

| | | | | |
|------|---|---|--------|-----|
| 1416 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O | 392,26 | 393 |
| 1417 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 1418 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ (S)- Konfiguration | 413,25 | 414 |
| 1419 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1420 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 441,28 | 442 |
| 1421 |  | C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 441,28 | 442 |
| 1422 |  | C ₂₇ H ₃₆ FN ₃ O ₂ | 453,28 | 454 |
| 1423 |  | C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₃ | 471,29 | 472 |

Tabelle 12

5

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1424 |  | C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₂ | 433,27 | 434 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1425 |  | C ₂₈ H ₃₉ N ₃ O ₄ | 481,29 | 482 |
| 1426 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₄ | 482,29 | 483 |
| 1427 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O ₃ | 424,25 | 425 |
| 1428 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 395,26 | 396 |
| 1429 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 409,24 | 410 |
| 1430 |  | C ₂₉ H ₃₃ FN ₄ O ₃ | 504,25 | 505 |
| 1431 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₄ | 482,29 | 483 |
| 1432 |  | C ₃₀ H ₄₃ N ₃ O ₅ | 525,32 | 526 |
| 1433 |  | C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 423,25 | 424 |
| 1434 |  | C ₂₉ H ₄₁ N ₃ O ₅ | 511,30 | 512 |
| 1435 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 1436 |  | C ₂₇ H ₃₀ FN ₃ O | 431,24 | 432 |

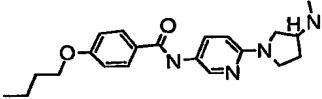
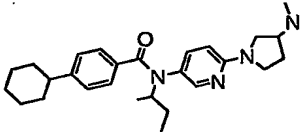
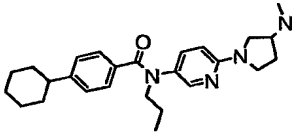
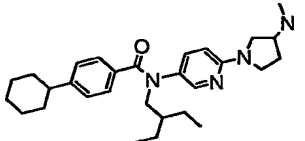
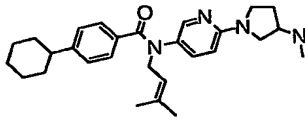
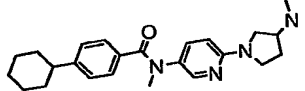
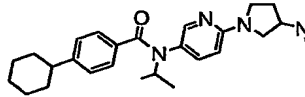
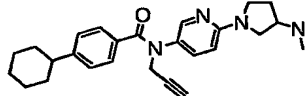
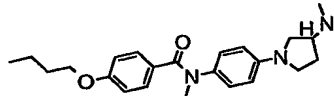
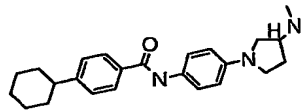
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|---|---------------------------|------------------|
| 1437 | | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 499,29 | 500 |
| 1438 | | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ | 499,29 | 500 |
| 1439 | | C ₂₈ H ₃₈ FN ₃ O ₄ (S)-Konfiguration | 499,29 | 500 |
| 1440 | | C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ | 420,25 | 421 |
| 1441 | | C ₂₄ H ₃₂ ClN ₃ O ₂ | 429,22 | 430 |
| 1442 | | C ₂₉ H ₄₀ FN ₃ O ₄ | 513,30 | 514 |
| 1443 | | C ₃₀ H ₄₂ FN ₃ O ₄ | 527,32 | 528 |

5 Tabelle 13

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1444 | | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O | 378,24 | 379 |
| 1445 | | C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O | 378,24 | 379 |

APD62429PC

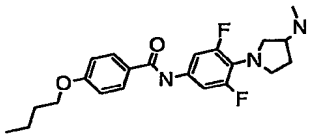
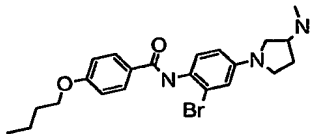
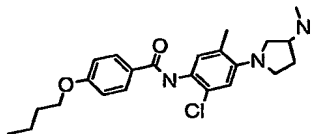
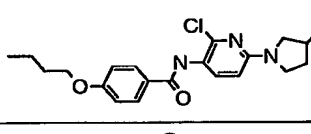
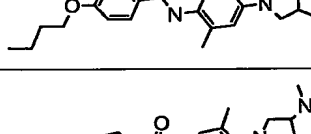
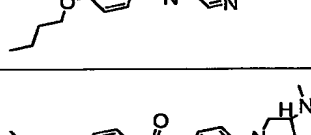
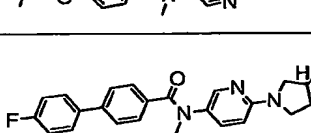
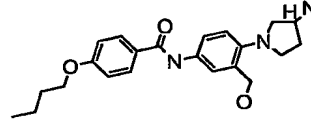
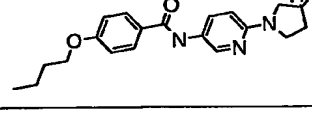

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1446 |  | C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 368,22 | 369 |
| 1447 |  | C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O | 434,30 | 435 |
| 1448 |  | C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O | 420,29 | 421 |
| 1449 |  | C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O | 462,34 | 463 |
| 1450 |  | C ₂₈ H ₃₈ N ₄ O | 446,30 | 447 |
| 1451 |  | C ₂₄ H ₃₂ N ₄ O | 392,26 | 393 |
| 1452 |  | C ₂₆ H ₃₆ N ₄ O | 420,29 | 421 |
| 1453 |  | C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O | 416,26 | 417 |
| 1454 |  | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 1455 |  | C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O | 377,25 | 378 |

APD62429PC

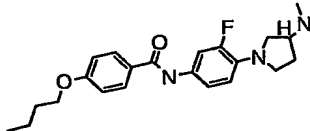
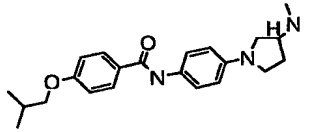
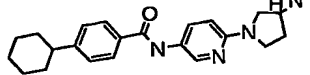
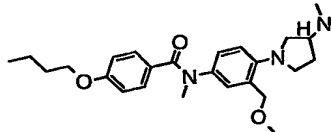
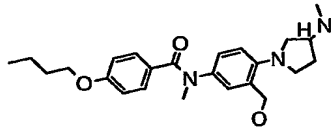
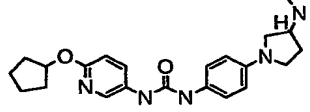
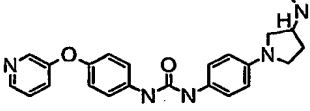
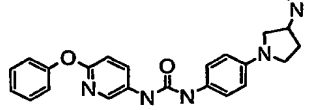
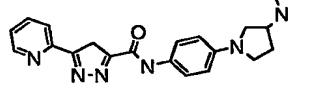
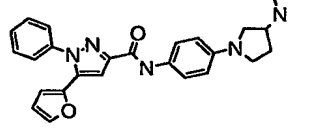
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1456 | | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 367,23 | 368 |
| 1457 | | C ₂₂ H ₂₁ FN ₄ O | 376,17 | 377 |
| 1458 | | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 354,21 | 355 |
| 1459 | | C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 388,19 | 389 |
| 1460 | | C ₂₂ H ₂₇ ClN ₄ O | 398,19 | 399 |
| 1461 | | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 1462 | | C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 375,17 | 376 |
| 1463 | | C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ | 403,21 | 404 |
| 1464 | | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 385,22 | 386 |
| 1465 | | C ₂₂ H ₂₈ ClN ₃ O ₂ | 401,19 | 402 |

APD62429PC

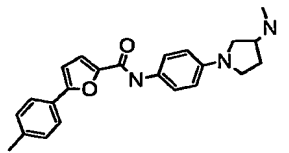
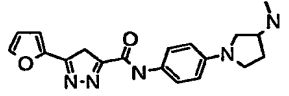
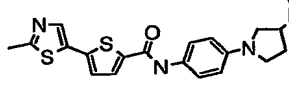
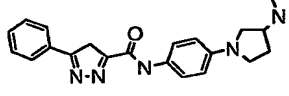
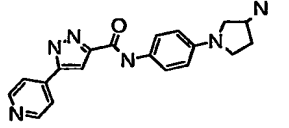
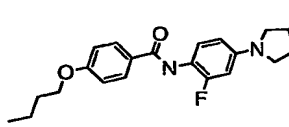
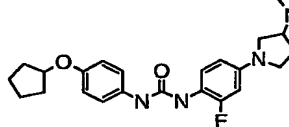
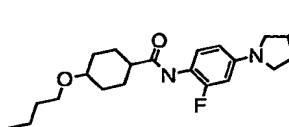
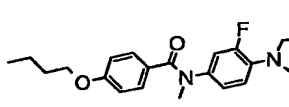
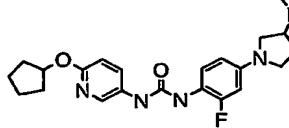
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1466 | | C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 381,24 | 382 |
| 1467 | | C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ | 435,21 | 436 |
| 1468 | | C ₂₃ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ | 435,21 | 436 |
| 1469 | | C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ | 403,21 | 404 |
| 1470 | | C ₂₂ H ₂₇ ClF ₁ N ₃ O ₂ | 419,18 | 420 |
| 1471 | | C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 392,22 | 393 |
| 1472 | | C ₂₃ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 426,18 | 427 |
| 1473 | | C ₂₂ H ₂₈ BrN ₃ O ₂ | 445,14 | 446 |
| 1474 | | C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₂ | 417,24 | 418 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1475 |  | C ₂₂ H ₂₇ F ₂ N ₃ O ₂ | 403,21 | 404 |
| 1476 |  | C ₂₂ H ₂₈ BrN ₃ O ₂ | 445,14 | 446 |
| 1477 |  | C ₂₃ H ₃₀ ClN ₃ O ₂ | 415,20 | 416 |
| 1478 |  | C ₂₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ | 402,18 | 403 |
| 1479 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 1480 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 1481 |  | C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ | 382,24 | 383 |
| 1482 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O | 404,20 | 405 |
| 1483 |  | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ | 383,22 | 384 |
| 1484 |  | C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ | 354,21 | 355 |

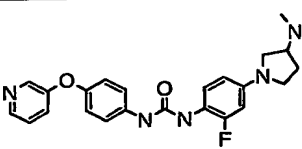
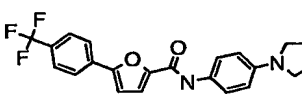
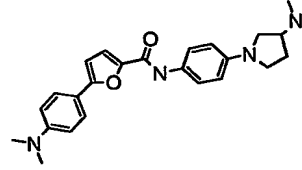
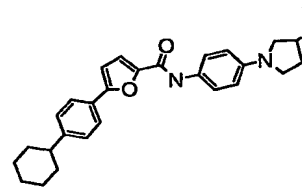
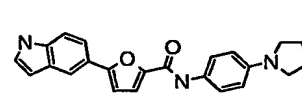
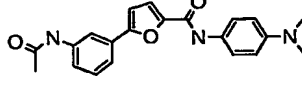
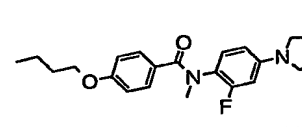
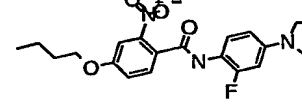
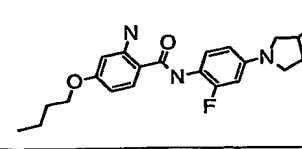
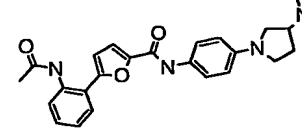
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1485 |  | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 385,22 | 386 |
| 1486 |  | C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 367,23 | 368 |
| 1487 |  | C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O | 364,23 | 365 |
| 1488 |  | C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₃ | 425,27 | 426 |
| 1489 |  | C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O ₃ | 411,25 | 412 |
| 1490 |  | C ₂₂ H ₂₉ N ₅ O ₂ | 395,23 | 396 |
| 1491 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 403,20 | 404 |
| 1492 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 403,20 | 404 |
| 1493 |  | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O | 362,19 | 363 |
| 1494 |  | C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₂ | 427,20 | 428 |

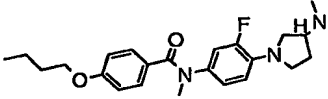
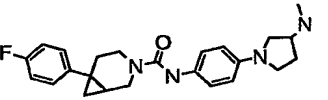
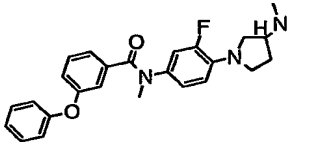
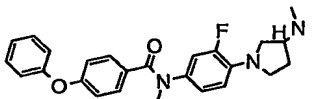
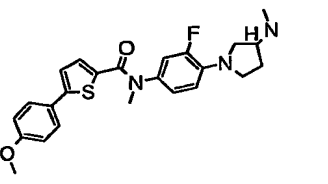
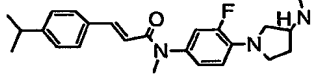
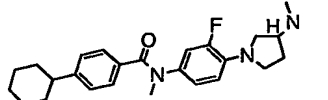
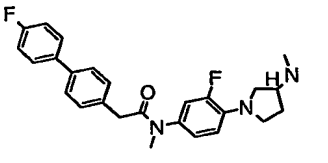
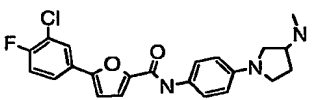
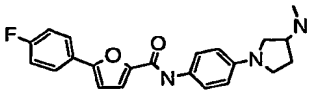
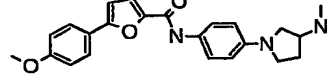
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1495 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 375,20 | 376 |
| 1496 |  | C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 351,17 | 352 |
| 1497 |  | C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS ₂ | 398,12 | 399 |
| 1498 |  | C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O | 361,19 | 362 |
| 1499 |  | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O | 362,19 | 363 |
| 1500 |  | C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 385,22 | 386 |
| 1501 |  | C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 412,23 | 413 |
| 1502 |  | C ₂₂ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 391,26 | 392 |
| 1503 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1504 |  | C ₂₂ H ₂₈ FN ₅ O ₂ | 413,22 | 414 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1505 |  | C ₂₃ H ₂₄ FN ₅ O ₂ | 421,19 | 422 |
| 1506 |  | C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ | 429,17 | 430 |
| 1507 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 404,22 | 405 |
| 1508 |  | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₂ | 443,26 | 444 |
| 1509 |  | C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ | 400,19 | 401 |
| 1510 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 418,20 | 419 |
| 1511 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1512 |  | C ₂₂ H ₂₇ FN ₄ O ₄ | 430,20 | 431 |
| 1513 |  | C ₂₂ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 400,23 | 401 |
| 1514 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ | 418,20 | 419 |

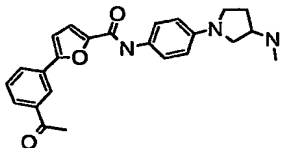
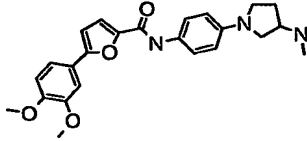
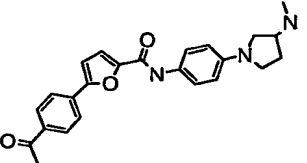
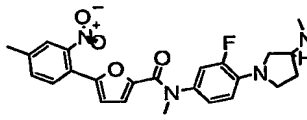
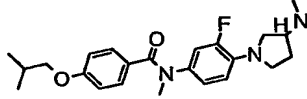
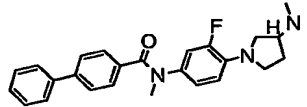
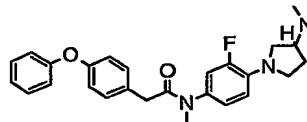
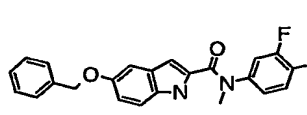
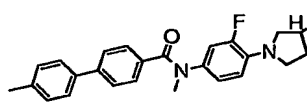
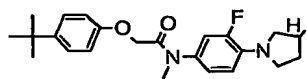
APD62429PC

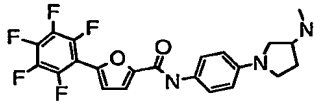
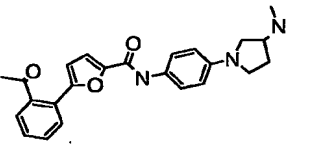
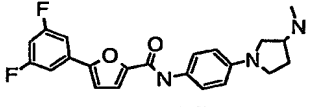
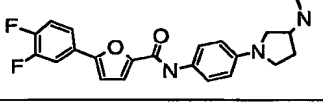
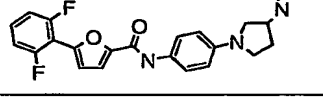
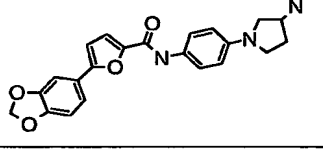
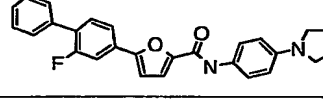
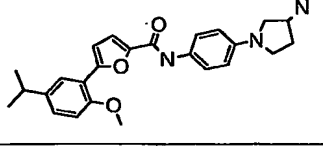
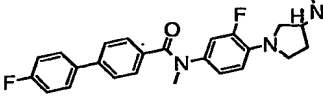
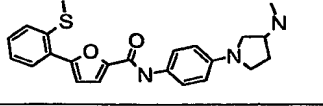
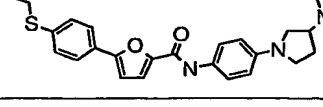
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1515 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1516 |  | C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O | 408,23 | 409 |
| 1517 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O ₂ | 419,20 | 420 |
| 1518 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O ₂ | 419,20 | 420 |
| 1519 |  | C ₂₄ H ₂₆ FN ₃ O ₂ S | 439,17 | 440 |
| 1520 |  | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O | 395,24 | 396 |
| 1521 |  | C ₂₅ H ₃₂ FN ₃ O | 409,25 | 410 |
| 1522 |  | C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₃ O | 435,21 | 436 |
| 1523 |  | C ₂₂ H ₂₁ ClFN ₃ O ₂ | 413,13 | 414 |
| 1524 |  | C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₂ | 379,17 | 380 |
| 1525 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 391,19 | 392 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1526 | | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 391,19 | 392 |
| 1527 | | C ₂₂ H ₂₂ FN ₃ O ₂ | 379,17 | 380 |
| 1528 | | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 407,17 | 408 |
| 1529 | | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ | 375,20 | 376 |
| 1530 | | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 405,20 | 406 |
| 1531 | | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1532 | | C ₂₅ H ₃₁ ClFN ₃ O | 443,21 | 444 |
| 1533 | | C ₂₄ H ₂₅ ClFN ₃ O ₃ | 457,16 | 458 |
| 1534 | | C ₂₄ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 411,23 | 412 |
| 1535 | | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ | 405,20 | 406 |
| 1536 | | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ | 386,17 | 387 |

APD62429PC

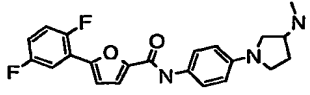
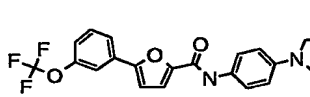
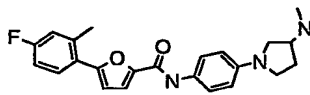
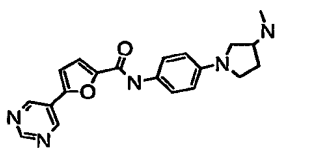
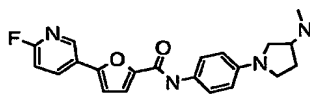
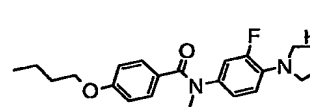
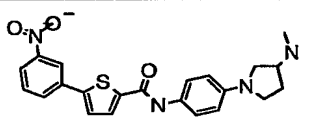
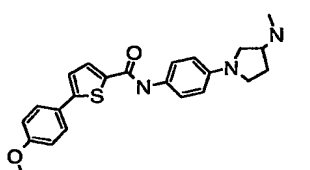
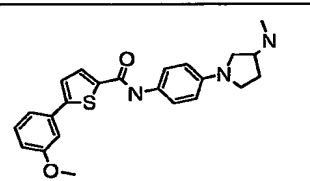
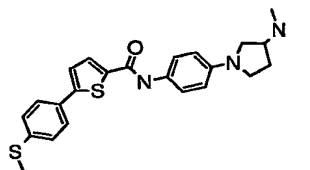
| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1537 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 403,19 | 404 |
| 1538 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄ | 421,20 | 422 |
| 1539 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 403,19 | 404 |
| 1540 |  | C ₂₄ H ₂₅ FN ₄ O ₄ | 452,19 | 453 |
| 1541 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1542 |  | C ₂₅ H ₂₆ FN ₃ O | 403,21 | 404 |
| 1543 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 1544 |  | C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂ | 472,23 | 473 |
| 1545 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O | 417,22 | 418 |
| 1546 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1547 |  | C ₂₂ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₂ | 451,13 | 452 |
| 1548 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ | 403,19 | 404 |
| 1549 |  | C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 397,16 | 398 |
| 1550 |  | C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 397,16 | 398 |
| 1551 |  | C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 397,16 | 398 |
| 1552 |  | C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ | 405,17 | 406 |
| 1553 |  | C ₂₈ H ₂₆ FN ₃ O ₂ | 455,20 | 456 |
| 1554 |  | C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃ | 433,24 | 434 |
| 1555 |  | C ₂₅ H ₂₅ F ₂ N ₃ O | 421,20 | 422 |
| 1556 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 407,17 | 408 |
| 1557 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 421,18 | 422 |

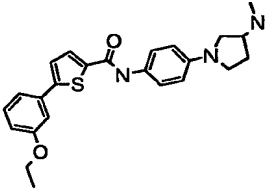
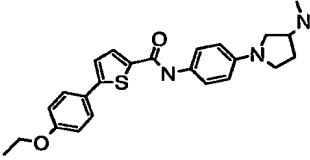
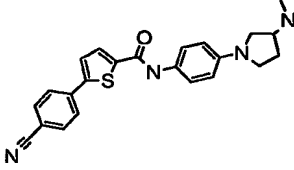
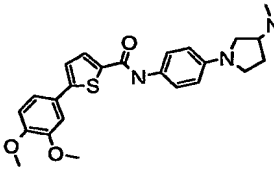
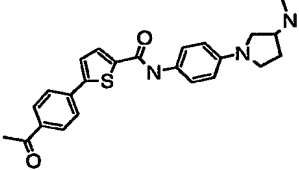
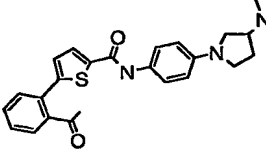
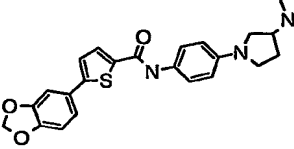
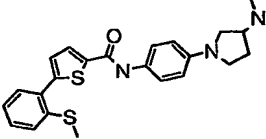
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|----------|--|---------------------------|------------------|
| 1558 | | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 389,21 | 390 |
| 1559 | | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ | 389,21 | 390 |
| 1560 | | C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ | 445,16 | 446 |
| 1561 | | C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 403,23 | 404 |
| 1562 | | C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂ | 403,23 | 404 |
| 1563 | | C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂ | 362,17 | 363 |
| 1564 | | C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 397,16 | 398 |
| 1565 | | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ | 392,18 | 393 |
| 1566 | | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄ S | 439,16 | 440 |

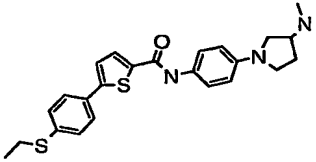
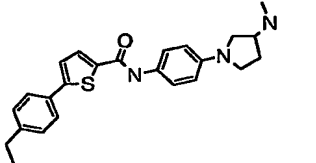
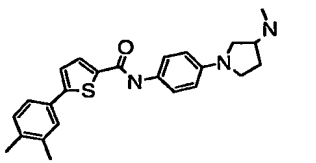
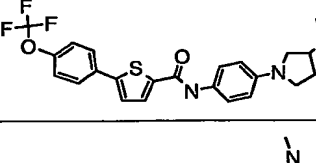
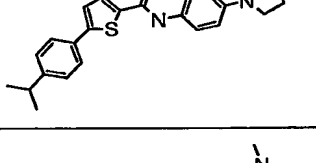
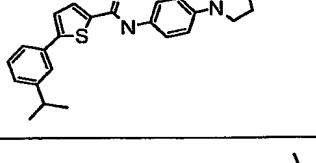
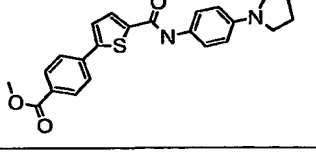
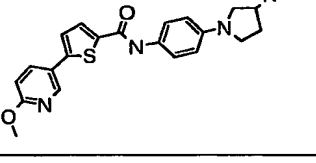
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1567 |  | C ₂₂ H ₂₁ F ₂ N ₃ O ₂ | 397,16 | 398 |
| 1568 |  | C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ | 445,16 | 446 |
| 1569 |  | C ₂₃ H ₂₄ FN ₃ O ₂ | 393,18 | 394 |
| 1570 |  | C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 363,17 | 364 |
| 1571 |  | C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₂ | 380,17 | 381 |
| 1572 |  | C ₂₃ H ₃₀ FN ₃ O ₂ | 399,23 | 400 |
| 1573 |  | C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ S | 422,14 | 423 |
| 1574 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 407,17 | 408 |
| 1575 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 407,17 | 408 |
| 1576 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ OS ₂ | 423,14 | 424 |

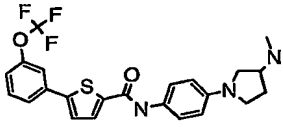
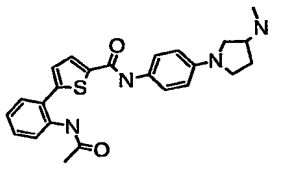
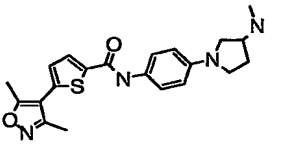
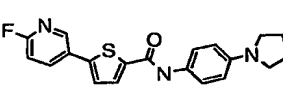
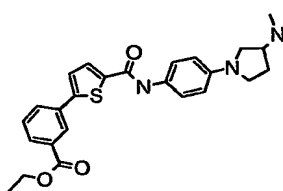
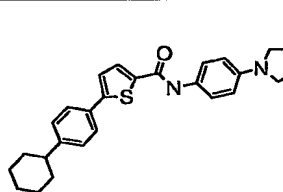
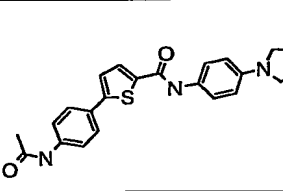
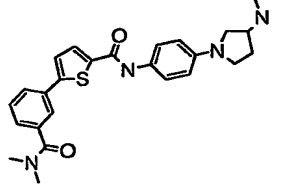
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|---|---------------------------|------------------|
| 1577 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 421,18 | 422 |
| 1578 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂ S | 421,18 | 422 |
| 1579 |  | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₂ S | 402,15 | 403 |
| 1580 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S | 437,18 | 438 |
| 1581 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 419,17 | 420 |
| 1582 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 419,17 | 420 |
| 1583 |  | C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ S | 421,15 | 422 |
| 1584 |  | C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 423,14 | 424 |

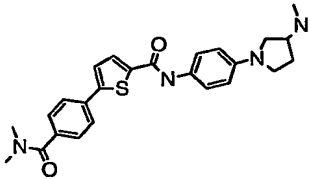
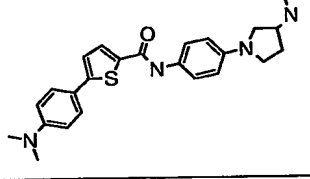
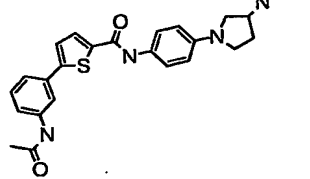
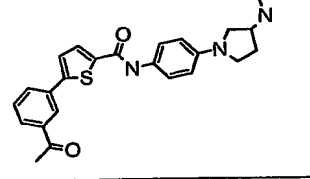
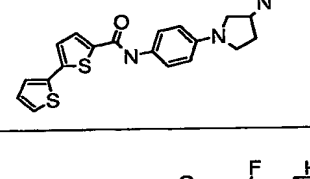
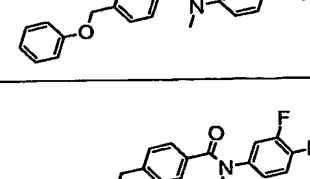
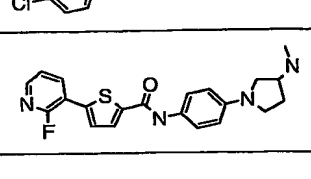

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1585 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 437,16 | 438 |
| 1586 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 405,19 | 406 |
| 1587 |  | C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ S | 405,19 | 406 |
| 1588 |  | C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ S | 461,14 | 462 |
| 1589 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ S | 419,20 | 420 |
| 1590 |  | C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ S | 419,20 | 420 |
| 1591 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S | 435,16 | 436 |
| 1592 |  | C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₂ S | 408,16 | 409 |

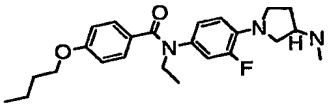
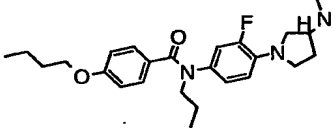
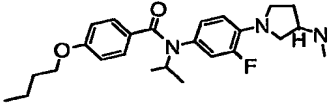
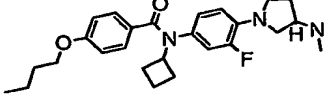
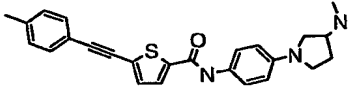
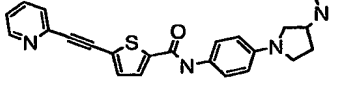
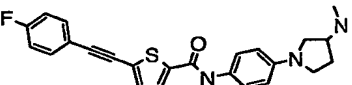
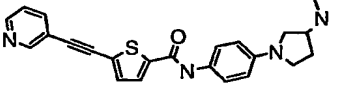
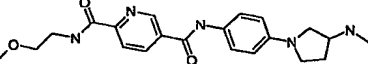
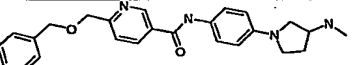
APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1593 |  | C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ S | 461,14 | 462 |
| 1594 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 434,18 | 435 |
| 1595 |  | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ S | 396,16 | 397 |
| 1596 |  | C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ OS | 396,14 | 397 |
| 1597 |  | C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₃ S | 449,18 | 450 |
| 1598 |  | C ₂₈ H ₃₃ N ₃ OS | 459,23 | 460 |
| 1599 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 434,18 | 435 |
| 1600 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 448,19 | 449 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1601 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 448,19 | 449 |
| 1602 |  | C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₂ S | 420,20 | 421 |
| 1603 |  | C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S | 434,18 | 435 |
| 1604 |  | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₂ S | 419,17 | 420 |
| 1605 |  | C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S | 383,11 | 384 |
| 1606 |  | C ₂₆ H ₂₈ FN ₃ O ₂ | 433,22 | 434 |
| 1607 |  | C ₂₆ H ₂₇ ClFN ₃ O ₂ | 467,18 | 468 |
| 1608 |  | C ₂₁ H ₂₁ FN ₄ O ₂ S | 396,14 | 397 |

APD62429PC

| Bsp. No. | Struktur | Summenformel | Monoisotop. Molekulargew. | M+H ⁺ |
|----------|---|--|---------------------------|------------------|
| 1609 |  | C ₂₄ H ₃₂ FN ₃ O ₂ | 413,25 | 414 |
| 1610 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1611 |  | C ₂₅ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 427,26 | 428 |
| 1612 |  | C ₂₆ H ₃₄ FN ₃ O ₂ | 439,26 | 440 |
| 1613 |  | C ₂₅ H ₂₅ N ₃ OS | 415,17 | 416 |
| 1614 |  | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ OS | 402,15 | 403 |
| 1615 |  | C ₂₄ H ₂₂ FN ₃ OS | 419,15 | 420 |
| 1616 |  | C ₂₃ H ₂₂ N ₄ OS | 402,15 | 403 |
| 1617 |  | C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₃ | 397,21 | 398 |
| 1618 |  | C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ | 416,22 | 417 |

5 Synthesen von als Zwischenstufen benötigten Pyrrolidinylanilinen

APD62429PC

[1-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Methode C-a

- Eine Lösung von 2-Chlor-1-fluor-4-nitro-benzol (0,52 g) in DMF (5 mL) wurde
5 langsam mit 3-Dimethylamino-pyrrolidin (0,34 g) versetzt. Nach 1 Stunde wurde
die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (30 mL) versetzt und mit Salzsäure 10 %
(2 x 20 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (2 x 20 mL)
gewaschen, mit Ammoniak 10 % auf pH >10 eingestellt und dann mit Ethylacetat
extrahiert. Die gelbe Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am
10 Rotationsverdampfer konzentriert. Der Rückstand wurde dann in Dichlormethan
(50 mL) gelöst, Zink (10 g) hinzugegeben und langsam unter Eiskühlung Eisessig
(5 mL) zutropft. Die Suspension wurde 15 Minuten gerührt, filtriert, mit
Ammoniak 10 % (2 x 20 mL) gewaschen und konzentriert. Man erhielt so das
Produkt mit dem Molekulargewicht 239,75 (C₁₂H₁₈ClN₃); MS (ESI): 239 (M+H⁺),
15 240 (M+H⁺),

5-Amino-2-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-benzonitril

- Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 2-Fluor-5-nitro-benzonitril
behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem
20 Molekulargewicht 230,32 (C₁₃H₁₈N₄); MS (ESI): 231 (M+H⁺),

[1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethylamin

- Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 3-Chlor-1-fluor-4-nitro-
benzen behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem
25 Molekulargewicht 239,75 (C₁₂H₁₈ClN₃); MS (ESI): 239 (M+H⁺), 240 (M+H⁺),

[1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethylamin

- Nach Methode C-a wurde Dimethylamino-pyrrolidin mit 4-Fluor-2-methyl-1-nitro-
benzen behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem
30 Molekulargewicht 219,33 (C₁₃H₂₁N₃); MS (ESI): 220 (M+H⁺).

APD62429PC

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Methode C-b

5 Eine Suspension von 3,4-Difluor-nitrobenzen (1,59 g) und Kaliumcarbonat (2,8 g) in DMF (10 mL) wurde langsam mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester (1,86 g) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Ethylacetat (50 mL) hinzugefügt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (0,48 g) versetzt. Nach 15 Minuten wurde dann 10 Methyljodid (1,41 g) unter Eiskühlung zugegeben. Nach 30 Minuten wurde mit Ethylacetat (50 mL) versetzt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 309,39 (C₁₆H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 310 15 (M+H⁺).

Analog wurde (S)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester erhalten.

20 (R)-[1-(2-Fluor-4-isopropylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode N unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid als Reduktionmittel mit Aceton alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 351,47 (C₁₉H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 352 (M+H⁺).

25

(R)-[1-(2-Fluor-4-cyclobutylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

(R)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode N unter Verwendung von Triacetoxyborhydrid als 30 Reduktionmittel mit Cyclobutanon alkyliert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 363,48 (C₂₀H₃₀FN₃O₂); MS (ESI): 364 (M+H⁺).

APD62429PC

(R)-[1-(2-Fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde wie unter Methode B beschrieben behandelt.

- 5 Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 323,41 (C₁₇H₂₆FN₃O₂); MS (ESI): 324 (M+H⁺).

(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester

- 10 Eine Lösung von N-(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid (2,49 g) in Dichlormethan (30 mL) wurde mit (R)-(+)-[1-(4-Amino-2-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester (0,93 g) versetzt. Nach 12 Stunden wurde mit Wasser gewaschen (2 x 30 mL), Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt
- 15 wurde in DMF (10 mL) gelöst und mit Natriumhydrid (0,24 g) versetzt. Nach 15 Minuten wurde unter Eiskühlung mit Methyljodid (0,71 g) versetzt. Es wurde nach 15 Minuten Ethylacetat (50 mL) hinzugegeben, mit Wasser gewaschen (3 x 30 mL), Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 457,55 (C₂₅H₃₂FN₃O₄); MS (ESI): 458 (M+H⁺).

20

(R)-[1-(2-Fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

(R)-{1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl}-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde nach Methode G behandelt und das erhaltene Amin nach Methode M methyliert. Abschliessend wurde nach Methode B hydriert.

- 25 Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 237,32 (C₁₃H₂₀FN₃); MS (ESI): 238 (M+H⁺).

Analog kann Dimethyl-[1-(4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-amin hergestellt werden.

- 30 2-Dimethylamino-N-[1-(2-fluor-4-methylamino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

APD62429PC

- (R)-[1-[4-(Benzyloxycarbonyl-methyl-amino)-2-fluor-phenyl]-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbamic acid tert-butylester wurde nach Methode G behandelt und das erhaltene Amin nach Methode E mit N,N-Dimethylglycin umgesetzt. Abschliessend wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem
- 5 Molekulargewicht 308,40 (C₁₆H₂₅FN₄O); MS (ESI): 309 (M+H⁺).

(R)-[1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

- Nach Methode C-b wurde 2,4-Difluor-nitrobenzen mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt, methyliert und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 309,39 (C₁₆H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 310 (M+H⁺).
- 10

[1-(4-Amino-naphthalen-1-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

- 15 Methode C-c
- Eine Suspension von 4-Fluor-1-nitro-naphtalen (1,91 g) und Kaliumcarbonat (2,8 g) in DMF (10 mL) wurde langsam mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester (1,86 g) versetzt. Nach 10 Minuten wurde Ethylacetat (50 mL) hinzugefügt, im Scheidetrichter mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen, mit
- 20 Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 341,46 (C₂₀H₂₇N₃O₂); MS (ESI): 342 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-3-brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

- 25 Nach Methode C-a wurde 2-Brom-4-fluor-1-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 370,29 (C₁₆H₂₄BrN₃O₂); MS (ESI): 370 (M+H⁺), 372 (M+H⁺).

- 30 [1-(4-Amino-3-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
- Nach Methode C-a wurde 2-Cyano-4-fluor-1-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt

APD62429PC

so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,41 (C₁₇H₂₄N₄O₂); MS (ESI): 317 (M+H⁺).

[1-(5-Amino-6-chlor-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-

5 butylester

Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-6-fluor-3-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 326,83 (C₁₅H₂₃ClN₄O₂); MS (ESI): 326 (M+H⁺), 327 (M+H⁺).

10

[1-(4-Amino-2,3-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-

butylester

Nach Methode C-c wurde 2,3,4-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C₁₆H₂₃F₂N₃O₂); MS (ESI): 328 (M+H⁺).

15

[1-(4-Amino-2-brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-a wurde 3-Brom-4-fluor-1-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend reduziert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 370,29 (C₁₆H₂₄BrN₃O₂); MS (ESI): 370 (M+H⁺), 372 (M+H⁺).

20

[1-(4-Amino-2,6-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-

25 butylester

Nach Methode C-c wurde 3,4,5-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C₁₆H₂₃F₂N₃O₂); MS (ESI): 328 (M+H⁺).

30

(R)-[1-(4-Amino-2-hydroxymethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester

APD62429PC

Nach Methode C-c wurde (2-Fluor-5-nitro-phenyl)-methanol mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 307,40 (C₁₆H₂₅N₃O₃); MS (ESI): 308 (M+H⁺).

5

[1-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-1-fluor-4-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 311,81 (C₁₅H₂₂ClN₃O₂); MS (ESI): 311 (M+H⁺), 312 (M+H⁺).

10

[1-(4-Amino-2,5-difluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

15

Nach Methode C-c wurde 3,4,6-Trifluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 327,38 (C₁₆H₂₃F₂N₃O₂); MS (ESI): 328 (M+H⁺).

20

[1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-3-methyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

25

[1-(4-Amino-3-trifluormethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

30

Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-2-trifluormethyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 345,37 (C₁₆H₂₂F₃N₃O₂); MS (ESI): 346 (M+H⁺).

APD62429PC

[1-(4-Amino-2-chlor-3-fluor-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 2,4-Difluor-3-chlor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt
5 so das Produkt mit dem Molekulargewicht 329,80 (C₁₅H₂₁ClN₃O₂); MS (ESI): 329 (M+H⁺), 330 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-2-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 3-Cyano-4-fluor-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so
10 das Produkt mit dem Molekulargewicht 302,38 (C₁₆H₂₂N₄O₂); MS (ESI): 303 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-5-chlor-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 1-Chlor-5-fluor-4-methyl-2-nitro-benzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 325,84 (C₁₆H₂₄ClN₃O₂);
15 MS (ESI): 325 (M+H⁺), 326 (M+H⁺).

(R)-[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-b wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so
20 das Produkt mit dem Molekulargewicht 322,37 (C₁₆H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 323 (M+H⁺).

[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so
30 das Produkt mit dem Molekulargewicht 322,37 (C₁₆H₂₄FN₃O₂); MS (ESI): 323 (M+H⁺).

APD62429PC

(R)-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-b wurde 4-Fluor-nitrobenzen mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-2-trifluormethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-3-trifluormethyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 345,37 (C₁₆H₂₂F₃N₃O₂); MS (ESI): 346 (M+H⁺).

[1-(5-Amino-4-methyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-4-methyl-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,419 (C₁₆H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 306 (M+H⁺), 307 (M+H⁺).

[1-(5-Amino-3-methyl-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-3-methyl-5-nitro-pyridin mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,419 (C₁₆H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 306 (M+H⁺), 307 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-2-hydroxymethyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde (2-Fluor-5-nitro-phenyl)-methanol mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man

APD62429PC

erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 321,42 (C₁₇H₂₇N₃O₃); MS (ESI): 322 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-3-chlor-2-cyano-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester

Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-6-fluor-3-nitro-benzonitril mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 350,85 (C₁₇H₂₃ClN₄O₂); MS (ESI): 350 (M+H⁺), 351 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-3-methyl-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 4-Fluor-2-methyl-nitrobenzen mit Methyl-pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 291,40 (C₁₆H₂₅N₃O₂); MS (ESI): 292 (M+H⁺).

[1-(5-Amino-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester
Nach Methode C-c wurde 2-Chlor-5-nitro-pyridin mit (R)-(+)-Pyrrolidin-3-yl-carbaminsäure tert-butylester behandelt und anschließend hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 278,36 (C₁₄H₂₂N₄O₂); MS (ESI): 279 (M+H⁺).

5-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-2-ylamin

Eine Suspension aus 5-Brom-2-nitropyridin (2 g), 3-(Dimethylamino)-pyrrolidin (1,14 g), (R)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,5 g),

Palladium(II)acetat (0,09 g), Cäsiumcarbonat (4,5 g) in Toluol (20 mL) wurden 3 Stunden auf 100 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Salzsäure 1N (2 x 100 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit Ammoniak auf pH > 10 eingestellt, mit Ethylacetat (2 x 100 mL) extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Dann wurde die Substanz wie unter Methode B beschrieben behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 206,29 (C₁₁H₁₈N₄); MS (ESI): 207 (M+H⁺).

APD62429PG

N-[1-(4-Amino-phenyl)-4-hydroxy-pyrrolidin-3-yl]-N-methyl-acetamid

Trans-N-(4-Hydroxy-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt und das Produkt anschließend nach Methode B
5 hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 249,32 (C₁₃H₁₉N₃O₂); MS (ESI): 250 (M+H⁺).

Trans-N-(4-Hydroxy-pyrrolidin-3-yl)-N-methyl-acetamid

Trans-3-Hydroxy-4-methylamino-pyrrolidin-1-carbonsäure tert-butylester (1.0 g,
10 Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989) wurde mit Pyridin (1,5 g) und Acetanhydrid (0.567 g) versetzt. Nach 3 Stunden wurden flüchtige Anteile im Hochvakuum entfernt. Der Rückstand wurde nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 158,20 (C₇H₁₄N₂O₂); MS (ESI): 159 (M+H⁺).

15

Trans-1-(4-Amino-phenyl)-4-dimethylamino-pyrrolidin-3-ol

6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonsäure tert-butylester (2.0 g, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 2989) wurde 12 Stunden mit Dimethylamin (40% aq., 10 mL) gerührt. Die Mischung wurde eingeengt und zwischen Wasser
20 und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode G behandelt. Das erhaltene Amin wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt. Die erhaltene Nitroverbindung wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 221 (C₁₂H₁₉N₃O); MS (ESI): 222 (M+H⁺).

25

[1-(4-Amino-phenyl)-4-methoxy-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Alternativ kann die in der vorhergehenden Vorschrift hergestellte Nitroverbindung nach Methode F mit Methyljodid alkyliert und dann nach Methode B hydriert werden. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 235 (C₁₃H₂₁N₃O);
30 MS (ESI): 236 (M+H⁺).

[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

APD62429PC

Dimethyl-pyrrolidin-3-yl-amin wurde nach Methode C mit 4-Fluornitrobenzol umgesetzt und das Produkt anschließend nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 205,31 (C₁₂H₁₉N₃); MS (ESI): 206 (M+H⁺).

5

1-(4-Amino-phenyl)-3-dimethylamino-pyrrolidin-2-on

- Eine Lösung von 4-Nitroanilin (5.0 g) in Acetonitril (30 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (3.56 g) versetzt und bei 0°C 2-Brom-4-chlorbutyrylbromid (11 g) zugesetzt. Nach einer Stunde wurde eine Lösung von Natriumhydroxid (3.2 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach 6 Stunden wurde nochmal die gleiche Menge Natronlauge zugesetzt und über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt (0.5 g) wurde mit Dimethylamin (160 mg) für 3 Stunden in Toluol (20 mL) auf 80°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 219,29 (C₁₂H₁₇N₃O); MS (ESI): 220 (M+H⁺).
- Auf analoge Weise wurde 1-(4-Amino-phenyl)-3-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-2-on erhalten.

- 4-[3-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-1-yl]-phenylamin
- 1-(4-Nitro-phenyl)-3-(7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-pyrrolidin-2-on (0.25 g) in THF (10 mL) wurde mit Boran-THF-Komplex (1 M in THF, 0,83 mL) versetzt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach beendeter Reaktion wurde mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure (4 N) auf pH 9-10 gestellt. Extraktion in Ethylacetat, Trocknen und Einengen der organischen Phase ergab ein Rohprodukt, dass nach Methode B hydriert wurde. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 257,38 (C₁₆H₂₃N₃); MS (ESI): 258 (M+H⁺).

30

(R)-1'-(4-Amino-phenyl)-[1,3']bipyrrolidinyl-2-on

APD62429PC

[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode G behandelt. Das Rohprodukt (1,4 g) gelöst in Acetonitril (20 mL) wurde mit Trinatriumphosphat (0.67 g) und 4-Chlorbuttersäurechlorid (1.1 g) versetzt. Nach 2 Stunden wurde Natriumhydroxid (0.6 g) in Wasser (10 mL) zugesetzt und die Mischung heftig gerührt. Nach 12 Stunden wurde nochmal die gleiche Menge Natronlauge zugesetzt und weitere 24 Stunden gerührt. Die eingeeengte Reaktionslösung wurde zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 245,33 (C₁₄H₁₉N₃O); MS (ESI): 246 (M+H⁺).

1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure [(R)-1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methylamid
(R)-[1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-methyl-carbaminsäure tert-butylester wurde nach Methode G behandelt und nach Methode E mit 1-Methyl-piperidin-3-carbonsäure umgesetzt. Abschliessend wurde noch nach Methode B hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,45 (C₁₈H₂₈N₄O); MS (ESI): 317 (M+H⁺).

Auf analoge Weise wurde unter Verwendung von N,N-Diemthylglycin (R)-N-[1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-2-dimethylamino-N-methyl-acetamid erhalten.

N-[(R)-1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-N-(2-diethylamino-ethyl)-acetamid
Nach Methode B wurde N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 318,47 (C₁₈H₃₀N₄O); MS (ESI): 319 (M+H⁺).

N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-acetamid
Acetylchlorid ((2,9 g) wurde in 50 mL trockenem Dichlormethan gelöst, mit 5,3 mL Triethylamin versetzt, N,N-Diethyl-N'-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-ethan-1,2-diamin (5,8 g) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend (LCMS - Kontrolle) wurde die Reaktion mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

APD62429PC

wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt über Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 10:1) chromatografisch getrennt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 348,45 (C₁₈H₂₈N₄O₃); MS (ESI): 349 (M+H⁺).

5

N,N-Diethyl-N'-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-ethan-1,2-diamin (2-Diethylamino-ethyl)-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (7,9 g) wurde nach Methode G mit Trifluoressigsäure umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 306,41 (C₁₆H₂₆N₄O₂); MS (ESI): 307 (M+H⁺).

10

(2-Diethylamino-ethyl)-[(R)-1-(4-nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

[(R)-1-(4-Nitro-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester (6,0 g)

15

wurde in 50 mL N,N-Dimethylformamid gelöst, mit Natriumhydrid (1,1 g) versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Chlorethyl-diethylamin-Hydrochlorid (4,1 g) versetzt. Anschließend wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur unter Feuchtheitsausschluß gerührt. Durch Zugabe von Wasser (50 mL) wurde die Reaktion abgebrochen, anschließend wurde mit Ethylacetat (3x50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 406,53 (C₂₁H₃₄N₄O₄); MS (ESI): 407 (M+H⁺).

20

Piperidin-4-carbonsäure [4-(3-dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

25

Nach Methode E wurde Piperidin-1,4-dicarbonsäure mono-tert-butylester mit [1-(4-amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt und das Produkt dann nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 316,45 (C₁₈H₂₈N₄O); MS (ESI): 317 (M+H⁺).

30

Synthese von als Zwischenstufen benötigten Aminen

APD62429PC

Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]-5-amin

Eine Lösung von Spiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan] (8,8 g) in Methanol (90 mL) wurde in Gegenwart von Palladium auf Kohle (10%ig, 0,1 g) bei 6 bar hydriert. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde der Ansatz filtriert und
5 eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 191,23 ($C_{11}H_{13}NO_2$); MS(ESI): 192 ($M+H^+$).

Spiro[5-nitro-1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]

Eine Lösung von Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan] (8,5 g) in 20 mL
10 Dichlormethan wurde bei 10°C zu 65 %iger Salpetersäure (65 mL) getropft. Nach 2 Stunden bei 5-10 °C wurde der Ansatz mit Wasser verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Heptan kristallisiert. Man erhielt so
15 das Produkt mit dem Molekulargewicht 221,21 ($C_{11}H_{11}NO_4$); MS(ESI): 222 ($M+H^+$).

Spiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cyclopentan]

Brenzcatechin (11g) und Cyclopentanon (9 mL) wurden in Toluol (150 mL) mit p-
20 Toluolsulfonsäure (0,18 g) am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach 18 Stunden wurde der Ansatz eingeeengt und durch Chromatographie (Kieselgel, Heptan/Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 176,22 ($C_{11}H_{12}O_2$); MS(ESI): 177 ($M+H^+$).

5-Chlor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[2,4']bipyridinyl-4'-ol

Eine Lösung von 2-Brom-5-chlorpyridin (2,0 g) in Diethylether (50 mL) wurde bei –
78°C tropfenweise mit Butyllithium (15% in Hexan; 7,6 mL) versetzt und nach einer Stunde eine Lösung von N-tert.-Butoxycarbonyl-4-piperidinon (2,1 g) in Diethylether (10 mL) zugetropft. Nach 30 Minuten wurde vorsichtig Wasser
30 zugesetzt und die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde

APD62429PC

nach Methode G behandelt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 212,68 (C₁₀H₁₃ClN₂O); MS(ESI): 213 (M+H⁺).

Analog wurden erhalten:

5-Fluor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[2,4']bipyridinyl-4'-ol

5 6-Chlor-2',3',5',6'-tetrahydro-1'H-[3,4']bipyridinyl-4'-ol.

6-Cyclopentyloxy-pyridin-3-ylamin

Eine Mischung von 2-Hydroxy-5-nitropyridin (1,4 g), Cyclopentylbromid (1,5 g) und Kaliumcarbonat (3 g) wurde in DMF (20 mL) für 6 Stunden auf 80°C erhitzt. Die

10 Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat / Heptan 1:2) gereinigt. Die so erhaltene Nitroverbindung wurde nach Methode B

15 hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 178,24 (C₁₀H₁₄N₂O₂); MS(ESI): 179 (M+H⁺).

6-(4-Fluor-phenyl)-3-aza-bicyclo[4.1.0]heptan

Diethylzink (1M in Hexan, 19 mL) in Dichlormethan (100 mL) wurde mit Trifluoressigsäure (3 mL) bei 0°C versetzt. Nach 20 Minuten wurde Diiodmethan (3

20 mL) in Dichlormethan (10 mL) zugesetzt. Dann wurde 4-(4-Fluor-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin (3.0 g) in Dichlormethan (10 mL) zugesetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von Salzsäure (1N) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem

25 Molekulargewicht 191,25 (C₁₂H₁₄FN); MS(ESI): 192 (M+H⁺).

Synthese von als Zwischenstufen benötigten Carbonsäuren

30 4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-benzoesäure

4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-benzonitril (1,2 g) wurde mit Kaliumhydroxid (0,7 g) in Wasser (2 mL) und Ethylenglykol (8 mL) für 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Der

APD62429PC

Ansatz wurde mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat gewaschen und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, in Dichlormethan gelöst, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus Diethylether kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht
5 219,29 (C₁₃H₁₇NO₂); MS(ESI): 220 (M+H⁺).

4-(4-Methylpiperidin-1-yl)-benzonitril

4-Fluorbenzonitril (1,21 g) wurde mit 4-Methylpiperidin (1,00 g) für 1 Stunde auf 180°C erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz in Ethylacetat aufgenommen, mit
10 Wasser, 2N Natronlauge und ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und aus n-Pentan kristallisiert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 200,29 (C₁₃H₁₆N₂); MS(ESI): 201 (M+H⁺).

15 4-Butoxy-cyclohexancarbonsäure

Eine Lösung von 4-Hydroxy-cyclohexancarbonsäure-ethylester (10 g) und Butyljodid (10,6 g) in DMF wurde unter Eiskühlung und Argon mit Natriumhydrid (2,78 g) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Mischung auf Eis (200 g) gegossen, mit Ethylacetat (100 mL) extrahiert und anschließend mit Wasser (3 x 50 mL)
20 gewaschen. Die organische Phase wurde konzentriert und mit Ethanol (50 mL) und Natriumhydroxid 5N (30 mL) versetzt. Die Lösung wurde 4 Stunden auf 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Salzsäure 2N auf pH < 2 eingestellt, mit Ethylacetat extrahiert (3 x 50 mL), Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Man erhielt so das Produkt mit dem
25 Molekulargewicht 200,28 (C₁₁H₂₀O₃); MS (ESI): 201 (M+H⁺).

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-methylester (217 mg) wurde in 4 mL Methanol gelöst und mit 2 mL 2N Natronlauge verseift. Nach Ansäuern mit 4 mL
30 2N Salzsäure wurde der entstehende Niederschlag abfiltriert, in 5 mL Ethylacetat aufgenommen und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 203,2 (C₁₀H₉N₃O₂); MS (ESI): 204 (M+H⁺).

APD62429PC

1-Benzyl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-methylester

Benzylazid (266 mg) wurde zusammen mit Natriumascorbat (20 mg) und Kupfersulfat (5 mg) in 8 mL des Lösungsmittelgemisches (*tert.*Butanol/Wasser 3:1) gelöst und Propionsäuremethylester (336 mg) zugegeben. Die Lösung wurde bei 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es fiel ein weißer Niederschlag aus, der über eine Fritte abgesaugt und anschließend getrocknet wurde. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 217,23 (C₁₁H₁₁N₃O₂); MS (ESI): 218 (M+H⁺).

- 10 Analog wurde 1-Biphenyl-4-yl-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure aus 4-Ethynylbiphenyl und Azidoessigsäureethylester hergestellt.

1-Butyl-1H-indole-5-carbonsäure

- 1H-Indole-5-carbonsäure methyl ester (5.0 g) in DMF (100 mL) wurde mit Natriumhydrid (50% in Öl, 1,4 g) versetzt und nach beendeter Gasentwicklung Brombutan (3,9 g) zugesetzt. Nach 12 Stunden wurde die Reaktionslösung mit Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Ethylacetat / Heptan 1:6) gereinigt. Der erhaltene Ester wurde in Methanol (10 mL) gelöst und mit Natriumhydroxid (0,6 g) in Wasser (10 mL) für 12 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure sauer gestellt, gefolgt von einer Extraktion mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 217,27 (C₁₃H₁₅NO₂); MS (ESI): 218 (M+H⁺).

3'-Acetylamino-biphenyl-4-carbonsäure

- 3'-Amino-biphenyl-4-carbonsäure (0,2 g) wurde mit Pyridin (0,7 g) und Acetanhydrid (180 mg) versetzt und nach 14 Stunden flüchtige Anteile entfernt. Der Rückstand wurde in Natronlauge (2N) aufgenommen und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat

APD62429PC

getrocknet und eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 255,28 (C₁₅H₁₃NO₃); MS (ESI): 256 (M+H⁺).

3'-Isobutyrylamino-biphenyl-4-carbonsäure

- 5 3'-Amino-biphenyl-4-carbonsäure (0,2 g) in Dichlormethan wurde mit Kaliumcarbonat (121 mg) und Isobutyrylchlorid (94 mg) versetzt. Nach 12 Stunden wurde die Mischung mit Natronlauge verdünnt und mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure sauer gestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und
- 10 eingeengt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 283,33 (C₁₇H₁₇NO₃); MS (ESI): 284 (M+H⁺).

5-Butoxy-pyridin-2-carbonsäure

- 15 5-Hydroxy-pyridin-2-carbonsäure benzhydryl ester (2,0 g) gelöst in DMF (20 mL) wurde mit Natriumhydrid (50% in Öl, 250 mg) versetzt und nach beendeter Gasentwicklung 1-Brombutan (0,72 g) zugesetzt. Die Mischung wurde für 6 Stunden auf 90 °C erwärmt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wurde analog der Methode B hydriert. Man erhielt so
- 20 das Produkt mit dem Molekulargewicht 195,22 (C₁₀H₁₃NO₃); MS (ESI): 196 (M+H⁺).

4-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-carbonsäure

- 25 5-Trifluormethanesulfonyloxy-pyridin-2-carbonsäure benzhydryl ester (3,0 g) wurde mit 4-Methylpiperidin (1,4 g) für eine Stunde auf 80 °C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde direkt durch präparative HPLC gereinigt und anschließend analog der Methode hydriert. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 220,27 (C₁₂H₁₆N₂O₂); MS (ESI): 221 (M+H⁺).

- 30 N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamid
Methode P-a

APD62429PC

N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamic acid methyl ester (1,7 g) gelöst in Methanol (20 mL) wurde mit Natronlauge (2N, 15 mL) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei unvollständigem Umsatz kann auch zum Rückfluss erwärmt werden. Das organische Lösungsmittel wurde abdestilliert und die Mischung mit Salzsäure sauer gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 353,42 (C₂₀H₂₃N₃O₃); MS (ESI): 354 (M+H⁺).

10 N-[4-(3-Dimethylamino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-terephthalamic acid methyl ester [1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin wurde nach Methode E mit Terephthalsäuremonomethylester umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 367,45 (C₂₁H₂₅N₃O₃); MS (ESI): 368 (M+H⁺).

15 4-(Cyclopentanecarbonyl-methyl-amino)-benzoesäure 4-Methylamino-benzoesäuremethylester wurde nach Methode E mit Cyclopentanecarbonsäure umgesetzt und dann nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 247,30 (C₁₄H₁₇NO₃); MS (ESI): 248 (M+H⁺).

Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:

20 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methoxy-benzoesäure
2-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
2-Fluor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-methyl-benzoesäure
4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
25 4-(Cyclopentanecarbonyl-amino)-3-trifluormethoxy-benzoesäure
3-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-benzoesäure
5-Chlor-4-(cyclopentanecarbonyl-amino)-2-methoxy-benzoesäure
4-[(Cyclohex-1-enecarbonyl)-amino]-benzoesäure
4-[(Cyclopent-1-enecarbonyl)-amino]-benzoesäure

30

3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-benzoesäure

APD62429PC

- Zu einer Lösung aus 1,36 g NaOH, 1,6 g Brom in 6,8 mL Wasser wurde tropfenweise eine Lösung aus 0,449 g 1-[3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-phenyl]-ethanon in 6,8 mL Dioxan getropft. Die Mischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1h auf 50 °C erhitzt. Der
- 5 Bromüberschuß wurde durch Zugabe eine Natriumdisulfitlösung zerstört und anschließend die Lösung in 25%ige Salzsäure gegossen und 20 Minuten gerührt. Die Lösung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 226,1
- 10 (C₁₂H₁₅FO₃); MS (ESI): 227 (M+H⁺).

- 1-[3-Fluor-4-(1-methyl-butoxy)-phenyl]-ethanon
- Zu einer Lösung aus 0,176 g 2-Pentanol in 2 mL DMF wurden 0,058 g NaH gegeben und die Lösung 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend
- 15 wurden 0,312 g 3,4-Difluoracetophenon zugegen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die erhaltene Verbindung wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.
- 20 Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:
- 4-Cyclobutoxy-3-fluor-benzoesäure
- 3-Fluor-4-(2-methyl-cyclopropylmethoxy)-benzoesäure
- 4-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-3-fluor-benzoesäure
- 3-Fluor-4-(1-methyl-piperidin-3-yloxy)-benzoesäure
- 25 4-(1-Acetyl-piperidin-3-yloxy)-3-fluor-benzoesäure
- 3-Fluor-4-(1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-benzoesäure
- 4-(1-Acetyl-pyrrolidin-3-yloxy)-3-fluor-benzoesäure
- 3-Fluor-4-(1-methyl-piperidin-3-ylmethoxy)-benzoesäure
- 30 4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäure

APD62429PC

Zu einer Lösung aus 0,428 g 4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäureethylester in 2 mL THF / Wasser (1:1) wurden 0,518 g Kaliumhydroxid gegeben. Die Lösung wurde 6 Stunden auf 110 °C erwärmt. Anschließend wurde das THF im Vakuum entfernt, die Wasserphase gefriergetrocknet und durch präparative HPLC gereinigt.

- 5 Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 250,04 (C₁₃H₈F₂O₃); MS (ESI): 251 (M+H⁺).

4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäureethylester

Zu einer Lösung aus 0,1 g 2,4-Difluorphenol in 0,5 mL DMF wurden mit 0,018 g

- 10 NaH versetzt. Die Reaktion wurde 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurden 0,129 g 4-Fluorbenzoesäureethylester in 0,5 mL DMF zutropft. Die Reaktion wurde über Nacht auf 110 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen im Vakuum eingengt und der Rückstand in Ethylacetat /Wasser aufgenommen.

- 15 Die Ethylacetatphase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und durch präparative HPLC gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 278,08 (C₁₅H₁₂F₂O₃); MS (ESI): 279 (M+H⁺)

Nach Methode E-b wurde 4-(2,4-Difluorphenoxy)-benzoesäure mit [1-(4-Aminophenyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin umgesetzt. Man erhielt so das Produkt mit

20 dem Molekulargewicht 437,19 (C₂₅H₂₅F₂N₃O₂); MS (ESI): 438 (M+H⁺) als Hydrotrifluoracetat.

4-Butoxy-3-methoxy-benzoesäure

4-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure methyl ester wurde nach Methode H mit

- 25 Brombutan alkylisiert und nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 224,26 (C₁₂H₁₆O₄); MS (ESI): 225 (M+H⁺).

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-Butoxy-3,5-dichlor-benzoesäure

4-Butoxy-3-nitro-benzoesäure

- 30 4-Butoxy-3-chlor-benzoesäure

4-Butoxy-3,5-dimethyl-benzoesäure

4-Butoxy-2,3-dichlor-5-methoxy-benzoesäure

4-Butoxy-2,3,5,6-tetrafluor-benzoesäure

4-Butoxy-3-fluor-benzoesäure

3-Acetyl-4-butoxy-benzoesäure

2,4-Dibutoxy-benzoesäure

5 4-Butoxy-2-chlor-benzoesäure

4-Propoxymethyl-benzoesäure

Eine Lösung von Propanol (0,6 g) in DMF (8 mL) wurde vorsichtig mit Natriumhydrid (50% in Öl; 0,42g) versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung wurde 4-Brommethyl-benzoesäure methyl ester (1,0 g) zugesetzt. Nach 4 Stunden wurde die Mischung zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 194,23 (C₁₁H₁₄O₃); MS (ESI): 195 (M+H⁺).

15 Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

4-Ethoxymethyl-benzoesäure

4-Butoxymethyl-benzoesäure

4-Isobutoxymethyl-benzoesäure

4-Phenoxymethyl-benzoesäure

20 4-(Pyridin-3-yloxymethyl)-benzoesäure

4-(Pyridin-2-yloxymethyl)-benzoesäure

4-Benzoimidazol-1-ylmethyl-benzoesäure

4-Indol-1-ylmethyl-benzoesäure

4-Phenylsulfanylmethyl-benzoesäure

25 4-(Pyrimidin-2-ylsulfanylmethyl)-benzoesäure

4-(Pyridin-2-ylsulfanylmethyl)-benzoesäure

4-(2-Cyano-phenoxy-methyl)-benzoesäure

4-(2-Chlor-phenoxy-methyl)-benzoesäure

4-Cyclobutoxymethyl-benzoesäure

30 4-Cyclopentyloxymethyl-benzoesäure

4-Cyclohexyloxymethyl-benzoesäure

4-sec-Butoxymethyl-benzoesäure

APD62429PC

4-Pentoxymethyl-benzoesäure

4-(3-Oxo-3a,4,5,6-tetrahydro-3H-cyclopentapyrazol-2-yl)-benzoesäure

- 5 Eine Lösung von 4-Hydrazinbenzoesäure (0,3 g), Ethyl-2-oxocyclopentancarboxylat (0,31 g) und p-Toluolsulfonsäure (340 mg) in Ethanol (12 mL) wurde für 12 Stunden am Rückfluss gekocht. Die eingeeengte Reaktionslösung wurde durch präparative HPLC gereinigt. Das isolierte Reaktionsprodukt (als Ethylester) wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so
- 10 das Produkt mit dem Molekulargewicht 244,25 (C₁₃H₁₂N₂O₃); MS (ESI): 245 (M+H⁺).

4-Butoxy-2-methoxy-benzoesäure

- 15 4-Hydroxy-2-methoxy-benzaldehyd wurde nach Methode H mit 1-Brombutan alkyliert. Der erhaltene Aldehyd (6,4 g) in Dioxan (100 mL) wurde mit Natriumdihydrogenphosphat (14,4 g) und Schwefelsäure (2,4 mL) versetzt und die Lösung auf 10°C gekühlt. Es wurde eine Lösung von Natriumchlorit (3,61 g) in Wasser (100 mL) zugegeben, so dass die Temperatur nicht über 10°C stieg. 15
- 20 Minuten nach beendeter Zugabe wurde Natriumsulfit (4,6 g) zugesetzt. Nach weiteren 15 Minuten wurde mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 2 gestellt und das Dioxan am Rotationsverdampfer entfernt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch präparative HPLC
- 25 gereinigt. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 224,26 (C₁₂H₁₆O₄); MS (ESI): 225 (M+H⁺).
- Als Nebenprodukt fiel 4-Butoxy-5-chlor-2-methoxy-benzoesäure an.

4-(1-Propoxy-ethyl)-benzoesäure

- 30 4-(1-Hydroxy-ethyl)-benzoesäuremethylester (2,0 g) gelöst in DMF (30 mL) wurde mit Propyliodid (3,8 g) versetzt und dann Natriumhydrid (50%ig in Öl, 0,53 g) zugegeben. Nach dem Ende der exothermen Reaktion wurde noch 1 Stunde

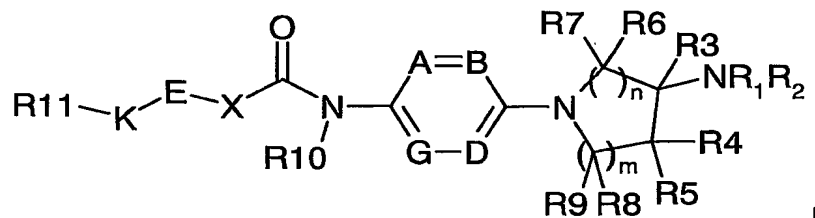
APD62429PC

- gerührt und dann vorsichtig Wasser zur Mischung gegeben. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Methode P-a verseift. Man erhielt so das Produkt mit dem Molekulargewicht 208,26 ($C_{12}H_{16}O_3$); MS (ESI): 209
- 5 (M+H⁺).

APD62429PC

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- 10 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-
 15 S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25);
 20 oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy,
 25 COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

APD62429PC

- o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- p 0, 1, 2;
- 5 q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;
- 10 R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 15 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
oder
20 R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 25 R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 30 R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R93), N(R82)(R83), 3-12

APD62429PC

- 5 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, N(R34) (R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39), CO(C(R37)(R38))_t (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u (R41) und COOH enthalten kann;
- 10
- t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- 15 u 0, 1, 2;
- oder
- R34, R35, R37, R38
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 20 R34 und R35
- optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und
- 25 optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
- R36, R39
- unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl
- 30 substituiert sein kann;

APD62429PC

- 5
10
15
20
25
30
- R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;
- R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl;
- R80, R81,
R93 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;
- R82, R83 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
oder
- R82 und
R83 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
- R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl,
oder

APD62429PC

R6 und R7, R8 und R9

unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

5

A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

oder

die Gruppen A und B oder die Gruppen D und G sind jeweils C(R42) und bilden gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest, so dass sich insgesamt ein bicyclisches System ergibt;

10

R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkyl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51), -(CR₈₄R₈₅)_x-O(R86);

15

20

R43, R44, R45, R46, R47, R49

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

25

R43 und R44, R45 und R46

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

30

R48, R50, R51

| | | |
|----|-------------------------|--|
| | | unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, Aryl; |
| | R84, R85 | unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl; |
| 5 | R86 | H, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, Aryl; |
| | x | 1, 2, 3, 4, 5, 6; |
| 10 | R10 | H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₃ -C ₆)-Alkenyl, (C ₃ -C ₆)-Alkynyl; |
| | X | N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O, CO, C≡C, eine Gruppe der Formel -(CR87R88) _Y -, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR87R88)- durch Y ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt; |
| 15 | Y | O, S, N(R89); |
| | R52, R53, R54, R55, R56 | unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl |
| 20 | R87, R88 | unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₄)-Alkyl, wobei R87 und R88 in den y Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können; |
| 25 | y | 2, 3, 4, 5, 6; |
| | R89 | H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl; |
| 30 | E | 3-14 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF ₃ , NO ₂ , CN, OCF ₃ , Oxo, O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₄)- |

APD62429PC

5

Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

10

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R57 und R58, R59 und R60

15

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

20

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

25

K

eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C, C=C, eine Gruppe der Formel -(CR₉₀R₉₁)_z, worin eine oder mehrere Gruppen -(CR₉₀R₉₁)- durch Z ersetzt sein können, wobei sich ein chemisch sinnvoller Rest ergibt;

v 1, 2, 3, 4;

30

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

Z O, S, N(R92), CO, SO, SO₂;

5 R90, R91 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei R90 und R91 in den z Gruppen jeweils die gleichen oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können;

$$z \quad 2, 3, 4, 5, 6;$$

10 R92 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃, SCF₃ ;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

25 oder

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

APD62429PC

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

5 deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,

worin bedeuten

10

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkynyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R12, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₂-C₈)-Alkenyl, CO-(C₂-C₈)-Alkynyl, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 4 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

15

20

25

30

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

p 0, 1, 2;

APD62429PC

- q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4;
- 5 R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 10 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- 15 R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
- 20 R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 25 R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 30 R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-

| | | |
|----|--------------------|---|
| 5 | | Cycloalkyl, (C ₃ -C ₈)-Cycloalkenyl, O-(C ₃ -C ₈)-Cycloalkenyl, (C ₂ -C ₆)-Alkynyl, O-(C ₀ -C ₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38)) _t (R39), CO(C(R37)(R38)) _t (R39), CO(C ₁ -C ₆)-Alkyl, COCOO(C ₁ -C ₆)-Alkyl, COO(R40), S(O) _u (R41) und COOH enthalten kann; |
| | t | 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; |
| 10 | u | 0, 1, 2; |
| | R34, R35, R37, R38 | unabhängig voneinander H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl; |
| 15 | R34 und R35 | optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C ₁ -C ₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann; |
| 20 | R36, R39 | unabhängig voneinander (C ₃ -C ₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF ₃ , NO ₂ , CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl |
| 25 | | substituiert sein kann; |
| | R40 | H, (C ₁ -C ₈)-Alkyl, (C ₂ -C ₆)-Alkenyl, (C ₀ -C ₈)-Alkylen-Aryl; |
| 30 | R41 | (C ₁ -C ₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, Br, CF ₃ , NO ₂ , CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₈)-Alkyl substituiert sein kann; |

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5 R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

R6, R7, R8, R9
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

10 R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;

15 A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);

20 R42 H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)

25 R43, R44, R45, R46, R47, R49
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

APD62429PC

Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R48, R50, R51

5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₆)-Alkynyl;

X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;

10

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E

15

3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch sein kann;

25

R57, R58, R59, R60, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R57 und R58, R59 und R60

30

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

APD62429PC

Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

R62, R64, R65

5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66),
N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C;

10 v 1, 2, 3, 4

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

15 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl,
(C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder
spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten
kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und
Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein
20 kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-
Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo,
CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74),
N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

25 R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

30 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

APD62429PC

Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

E, K und R11 zusammen einen Tricyclus bilden, wobei die Ringe
unabhängig voneinander gesättigt, teilgesättigt oder
ungesättigt und jeweils 3 – 8 Ringatome enthalten können;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2,

worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CH₂)_o-R12, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R12, COCH=CH(R13), COCC(R14), CO-(C₁-C₄)-alkyl-S(O)_p-(C₁-C₄)-alkyl, CO(C(R15)(R16))_qN(R17)(R18), CO(C(R19)(R20))_rCON(R21)(R22), CO(C(R23)(R24))_sO(R25); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterozyklische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29), N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃;

o 0, 1, 2, 3, 4;

p 0, 1, 2;

- q, r, s unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3;
- 5 R13, R14 unabhängig voneinander ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 10 R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R29, R30, R31, R32 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
- 15 R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 20 R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25 R12 OH, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39), CO(C(R37)(R38))_t
- 30

APD62429PC

(R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40) und S(O)_u (R41) enthalten kann;

t 0, 1, 2, 3, 4;

5

u 0, 1, 2;

R34, R35, R37, R38

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

10

R34 und R35

optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;

15

R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

20

R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl;

25

R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

30

R3 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

APD62429PC

- R4, R5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl;
- 5 R6, R7, R8, R9 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- R6 und R7, R8 und R9 unabhängig voneinander optional Oxo;
- 10 n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2;
- A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
- 15 R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, O-(C₀-C₂)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃, COO-(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), N(R49)SO₂(R50), CO(R51)
- 20 R43, R44, R45, R46, R47, R49 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 25 R43 und R44, R45 und R46 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;
- 30 R48, R50, R51 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
- R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

- X N(R52), O, eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O;
R52, R53, R54, R55, R56
5 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl .
- E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische
Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und
S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, CF₃,
10 NO₂, OH, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkyl-
Aryl, O-(C₀-C₈)-Alkyl-
Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, COO-
(C₁-C₆)-Alkyl, CON(R59)(R60), N(R61)CO(R62),
N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen und mono- oder bicyclisch
sein kann;
15
- R57, R58, R59, R60, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- R57 und R58, R59 und R60
20 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere
Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und
Schwefel beinhalten kann;
25
- R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
- K eine Bindung, O, CH₂O, N(R66), (C(R69)(R70))_v, C≡C;
30
- v 1, 2;

R66, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R11

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, NO₂, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃;

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

A, B, D, G unabhängig voneinander N oder C(R42) bedeuten und die Gesamtzahl der Stickstoffatome in diesem Ring 0-2 beträgt.

5. Verbindungen der Formel I, gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

APD62429PC

n 1 und
m 1 oder 2 bedeuten.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1,
5
worin bedeuten:

10 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR⁷⁸R⁷⁹)_o-R¹²,
(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, CO-(C₁-C₈)-
Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R¹², CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl,
COCH=CH(R¹³), COCC(R¹⁴),
CO(C(R¹⁵)(R¹⁶))_qN(R¹⁷)(R¹⁸),
CO(C(R¹⁹)(R²⁰))_rCON(R²¹)(R²²), CO(C(R²³)(R²⁴))_sO(R²⁵);
15 oder R¹ und R² bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an
das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi-
oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom
0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt
aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das
heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann
20 mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-
(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo,
CO(R²⁶), CON(R²⁷)(R²⁸), Hydroxy, COO(R²⁹),
N(R³⁰)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R³¹)(R³²) oder SO₂CH₃;

25 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3;

s 0, 1, 2, 3, 4;

30

R¹³, R¹⁴ unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1
Stickstoffatome enthalten kann;

APD62429PC

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28,
R29, R30, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

5

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);

oder

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem

10

Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere
Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und
Schwefel beinhalten kann;

15

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres
Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und
Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-
C₆)-Alkyl substituiert sein kann;

20

R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-
Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi-
oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome
aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12
gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃,
CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-
C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl,
N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39),
CO(C(R37)(R38))_t (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-
Alkyl, COO(R40), S(O)_u (R41) enthalten kann;

25

30

t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

APD62429PC

- u 0, 1, 2;
- R34, R35, R37, R38
- 5 oder
R34 und R35
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe
- 10 N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
- R36, R39
- unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus
- 15 der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- R40
- H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl;
- 20 R41
- (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 25 R78, R79
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;
- R80, R81
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 30 R3
- H, (C₁-C₆)-Alkyl;
- R4, R5
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl, OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-CO(C₁-C₆)-Alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl;

APD62429PC

- R6, R7, R8, R9
H;
oder
5 R6 und R7, R8 und R9
unabhängig voneinander optional Oxo;
- n 1
- 10 m 1 oder 2;
A, B, D, G unabhängig voneinander N, C(R42);
oder
die Gruppen A und B oder D und G sind jeweils C(R42) und
15 bilden gemeinsam eine ortho-Phenyleneinheit, so dass sich
insgesamt ein 1,4-bisubstituiertes Naphthalinsystem ergibt;
- R42 H, F, Cl, Br, CF₃, CN, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-
C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-Aryl,
O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, N(R43)(R44), SO₂-CH₃,
20 CON(R45)(R46), N(R47)CO(R48), CO(R51), -(CR₈₄R₈₅)_x-
O(R86);
- R43, R44, R45, R46, R47
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
25 oder
R43 und R44, R45 und R46
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere
30 Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und
Schwefel beinhalten kann;

APD62429PC

R48, R50, R51

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

R84, R85 H;

5 R86 H, (C₁-C₆)-Alkyl;

x 0, 1, 2;

R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

10

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), C(R55)(R56)O,
C≡C, CH₂-CH₂, YCH₂;

Y O, S, N(R89);

15

R89 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

R52, R53, R54, R55, R56

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

20

E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische
Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und
S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH,
CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-
25 C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-
C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58),
SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen
und mono- oder bicyclisch sein kann;

30

R57, R58, R61, R63

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

APD62429PC

R62, R64, R65

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;

5 K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66),
N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C, C≡C,
SCH₂, SO₂CH₂;

v 1, 2, 3, 4;

10

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

15 R11 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl,
(C₃-C₈)-Alkynyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder
spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten
kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und
Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein
kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-
20 C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-
Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy,
COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₈)-Alkyl, N(R76)(R77) oder
SO₂CH₃;

25 R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

oder

R72 und R73, R76 und R77

30

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere

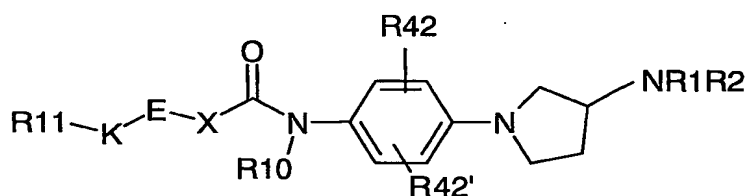
APD62429PC

Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

7. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ia aufweisen



Ia

10

worin bedeuten

R₁, R₂ unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, oder R₁ und R₂ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkyl-aryl, Oxo, CO(R₂₆), CON(R₂₇)(R₂₈), Hydroxy, N(R₃₁)(R₃₂) oder SO₂CH₃, wobei R¹ und R² nicht beide gleichzeitig CO(R₂₆) sind;

15

20

o 0, 1, 2, 3, 4;

25

q 1, 2, 3;

s 0, 1, 2;

APD62429PC

R15, R16, R17, R18, R23, R24, R25, R26, R27, R28, R31, R32

unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

oder

R17 und R18, R27 und R28, R31 und R32

5 unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

10

R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₂)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der 1 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, OH, CF₃, CN, Oxo, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COO(R40), CO(C₁-C₆)-Alkyl enthalten kann;

15

R34, R35

unabhängig voneinander H, (C₁-C₄)-Alkyl;

20

R40 H, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl;

R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;

25

R42, R42' unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl;R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl;

30

X N(R52), eine Bindung, C=C, C(R53)(R54), CH₂CH₂;

APD62429PC

R52, R53, R54

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl

E

5 5-7 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, CF₃, OH, CN, OCF₃, NO₂, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, SO₂-CH₃, CO(R65) tragen kann;

10

R65

H, (C₁-C₈)-Alkyl;

K

eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C≡C, SCH₂, SO₂CH₂;

15

v

1, 2, 3;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

20

R11

(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, Oxo, CO(R71), Hydroxy, N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, oder SO₂CH₃;

25

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

30

oder

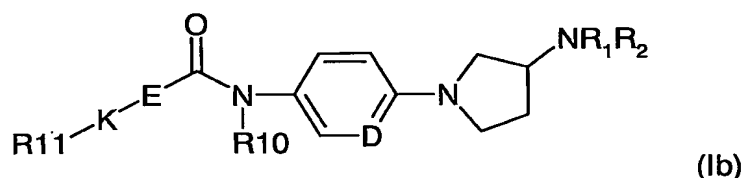
R72 und R73, R76 und R77

APD62429PC

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann; oder

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie die Formel Ib aufweisen



15 worin bedeuten:

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, -(CR₇₈R₇₉)_o-R₁₂, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, CO-(C₁-C₈)-Alkyl, -CO-(CH₂)_o-R₁₂, CO-Aryloxy-(C₁-C₄)-alkyl, COCH=CH(R₁₃), COCC(R₁₄), O(C(R₁₅)(R₁₆))_qN(R₁₇)(R₁₈), CO(C(R₁₉)(R₂₀))_rCON(R₂₁)(R₂₂), CO(C(R₂₃)(R₂₄))_sO(R₂₅); oder R1 und R2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4 bis 10-gliedrigen mono-, bi- oder spirocyclischen Ring welcher ausser dem Stickstoffatom 0 bis 2 zusätzliche Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das heterocyclische Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₂)-Alkylen-aryl, Oxo,

CO(R26), CON(R27)(R28), Hydroxy, COO(R29),
N(R30)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R31)(R32) oder SO₂CH₃, wobei R1
und R2 nicht beide gleichzeitig CO(R26) sind;

5 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

 q, r unabhängig voneinander 1, 2, 3;

 s 0, 1, 2, 3, 4;

10

R13, R14 unabhängig voneinander einen Phenylring, der 0-1
Stickstoffatome enthalten kann;

15

R15, R16, R17, R19, R20, R21, R22, R23, R24, R25 , R26, R27, R28,
R29, R30, R31, R32
unabhängig voneinander H, (C₁-C₆)-Alkyl;

R18 H, (C₁-C₆)-Alkyl, CO(C₁-C₆)-Alkyl, CO(R33);
oder

20

R17 und R18, R21 und R22, R27 und R28, R31 und R32
unabhängig voneinander optional zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen
Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere
Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und
Schwefel beinhalten kann;

25

R33 ein 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das ein weiteres
Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und
Schwefel enthalten kann und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-
C₈)-Alkyl substituiert sein kann;

30

APD62429PC

- 5 R12 OH, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, CN, S-(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R80), CON(R81)(R82), 3-12 gliedriger mono-, bi- oder spirocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe N, O und S enthalten kann und der 3-12 gliedrige Ring weitere Substituenten wie F, Cl, Br, OH, CF₃, CN, Oxo, O-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-Aryl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, N(R34)(R35), COCH=CH(R36), (C(R37)(R38))_t (R39), CO(C(R37)(R38))_t (R39), CO(C₁-C₆)-Alkyl, COCOO(C₁-C₆)-Alkyl, COO(R40), S(O)_u (R41) enthalten kann;
- 10 t 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;
- u 0, 1, 2;
- 15 R34, R35, R37, R38
- unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- oder
R34 und R35
- 20 optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher außer dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten und optional mit 1-2 Oxo-Gruppen substituiert sein kann;
- 25 R36, R39 unabhängig voneinander (C₃-C₈)-Cycloalkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- 30 R40 H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl;

APD62429PC

- 5
R41 (C₁-C₆)-Alkyl, 5-10 gliedriges aromatisches Ringsystem, das 0-2 weitere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten und mit F, Cl, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl substituiert sein kann;
- R78, R79 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-Alkyl, OH, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl;
- 10
R80, R81 unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- R10 H, (C₁-C₈)-Alkyl:
- 15
E 3-8 gliedrige bivalente carbo- oder heterocyclische Ringstruktur mit 0-4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S, die optional Substituenten aus der Gruppe H, F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, S-(C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, O-(C₀-C₈)-Alkylen-aryl, S-Aryl, N(R57)(R58), SO₂-CH₃, N(R61)CO(R62), N(R63)SO₂(R64), CO(R65) tragen
20 und mono- oder bicyclisch sein kann;
- R57, R58, R61, R63
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;
- 25
R62, R64, R65
unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl, Aryl;
- 30
K eine Bindung, O, OCH₂, CH₂O, S, SO, SO₂, N(R66), N(R67)CO, CON(R68), (C(R69)(R70))_v, CO, C=C, C≡C, SCH₂, SO₂CH₂;

APD62429PC

v 1, 2, 3, 4;

R66, R67, R68, R69, R70

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

5

R11

H, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Alkinyl, ein 3 bis 10-gliedriger mono-, bi-, tri- oder spirocyclischer Ring, welcher 0 bis 4 Heteroatome beinhalten kann, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, wobei das Ringsystem zusätzlich substituiert sein kann mit F, Cl, Br, CF₃, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-(C₁-C₄)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl, (C₀-C₈)-Alkylen-aryl, Oxo, CO(R71), CON(R72)(R73), Hydroxy, COO(R74), N(R75)CO(C₁-C₆)-Alkyl, N(R76)(R77) oder SO₂CH₃, SCF₃;

10

15

R71, R72, R73, R74, R75, R76, R77

unabhängig voneinander H, (C₁-C₈)-Alkyl;

20

oder

R72 und R73, R76 und R77

unabhängig voneinander optional zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5-6 gliedrigen Ring, welcher ausser dem Stickstoffatom noch 0-1 weitere Heteroatome aus der Gruppe N-(C₁-C₆)-Alkyl, Sauerstoff und Schwefel beinhalten kann;

25

deren N-Oxide sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30 9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8.

APD62429PC

10. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 und einen oder mehrere anorektische Wirkstoffe.
- 5 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
12. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
- 10 13. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.
- 15 14. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 in Kombination mit mindestens einem weiteren anorektischen Wirkstoff zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung der des Typ II Diabetes.
- 20 15. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 25 16. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Gewichtsreduktion bei Säugetieren.
- 30 17. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung der Obesitas.

APD62429PC

18. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung des Typ II Diabetes.
- 5
19. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Störungen des Empfindens und anderer psychiatrischen Indikationen, sowie zur Behandlung von Störungen assoziiert mit dem zirkadianen Rhythmus und zur Behandlung von Drogenmissbrauch.
- 10
20. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als MCH Antagonisten.

15